



universidade
de aveiro



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA

NOVA
MEDICAL
SCHOOL
FACULDADE
DE CIÊNCIAS
MÉDICAS

NOVA
IMS
Information
Management
School



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Experiência numa CTU académica: Estágio Curricular em *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos na NOVA CRU

Raquel Sanches Bárrios

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em colaboração entre a Universidade de Aveiro
e a Universidade NOVA de Lisboa
(NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information
Management School e Escola Nacional de Saúde Pública)

Novembro de 2020



universidade
de aveiro



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Experiência numa CTU académica: Estágio Curricular em *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos na NOVA CRU

Raquel Sanches Bárrios

Orientadora: Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas da UNL
Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Relatório de Estágio para obtenção do grau de Mestre em
Gestão da Investigação Clínica

Mestrado em colaboração entre a Universidade de Aveiro
e a Universidade NOVA de Lisboa
(NOVA Medical School|Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information
Management School e Escola Nacional de Saúde Pública)

Novembro de 2020

Resumo

Este relatório enquadra-se no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e tem como objetivo reportar as atividades realizadas ao longo do estágio curricular realizado na NOVA CRU, para obtenção de grau de Mestre no curso supracitado. Este estágio teve como principal objetivo aplicar, na prática, os conhecimentos teóricos adquiridos na componente letiva do Mestrado, contactando com o ambiente real de trabalho de uma CTU e de um centro hospitalar.

Neste relatório, é apresentada uma contextualização teórica sobre a Investigação Clínica e abordado o tema dos Estudos da Iniciativa do Investigador e da importância das CTUs no apoio aos mesmos. De seguida, são descritas as atividades de *start-up* e monitorização de estudos clínicos, desenvolvidas na sede da NOVA CRU, na NMS|FCM, e as atividades de coordenação de estudos clínicos, desenvolvidas no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental.

Para além das tarefas estipuladas no plano de atividades do estágio, foram ainda desenvolvidas duas SOPs, aquando do processo de implementação do Sistema de Gestão da Qualidade da NOVA CRU.

Neste relatório, é apresentada também uma avaliação dos riscos no estágio, sendo, a cada risco, atribuída uma pontuação com base na sua probabilidade e severidade.

O contacto com atividades muito diversas contribuiu não só para a obtenção de uma visão abrangente de como é gerida a Investigação Clínica nas instituições onde a mesma decorre, como também para o desenvolvimento de competências técnicas e de *soft skills* que serão muito úteis no futuro, tanto a nível pessoal como a nível profissional.

Palavras-chave: Estágio curricular, Investigação Clínica, Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador, CTU, *Start-up* e Submissão de Estudos, Monitorização de Estudos Clínicos, Coordenação de Estudos Clínicos.

Abstract

This report falls within the scope of the master's in Clinical Research Management and aims to report the activities carried out during the curricular internship at NOVA CRU. This internship had as main objective to apply, in practice, the theoretical knowledge acquired in the teaching component of the master, contacting the real work environment of a CTU and a hospital center.

In this report, a theoretical contextualization on Clinical Research is presented and the topic of the Investigator Initiated Clinical Studies and the importance of CTUs in supporting them is addressed. Then, the start-up and monitoring activities, developed at NOVA CRU's head office, and the clinical studies coordination activities, developed at the *Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental*, are described.

In addition to the tasks stipulated in the internship activity plan, two SOPs were developed during the implementation process of NOVA CRU's Quality Management System.

This report also presents an assessment of the risks in the internship, with each risk being scored based on its probability and severity.

The contact with very diverse activities contributed not only to obtain a comprehensive view of how Clinical Research is managed in the institutions where it takes place, but also to the development of technical and soft skills that will be very useful in the future, both personally and professionally.

Keywords: Internship, Clinical Research, Investigator Initiated Clinical Studies, CTU, Studies Start-up and Submission, Clinical Studies Monitoring, Clinical Studies Coordination.

Agradecimentos

À Universidade NOVA de Lisboa e à Universidade de Aveiro, pela condução deste ciclo de estudos.

A todos os Professores do Mestrado, pelos ensinamentos concedidos ao longo da componente letiva do mesmo. Um agradecimento especial à Prof. Doutora Nélia Gouveia, por todo o acompanhamento, disponibilidade e orientação ao longo do estágio e escrita deste relatório.

À NOVA CRU, pela oportunidade de realização deste estágio curricular e de acompanhamento do ambiente real de trabalho dos seus colaboradores.

À Maria e à Joana, monitoras da NOVA CRU, pela disponibilidade constante ao longo do estágio e pela partilha de experiência da forma tão amigável que lhes é característica.

À Doutora Sara Maia, pela tutoria do estágio em coordenação de estudos clínicos no CHLO e pela partilha de conhecimentos e experiência.

À restante equipa de coordenação do CHLO, em especial ao Tiago e à Joanna que acompanharam grande parte do estágio em ambiente hospitalar e que, por serem também colegas de Mestrado, tornaram esta experiência numa aprendizagem “em conjunto”.

À Bruna que, para além de colega de Mestrado e amiga, partilhou comigo a experiência deste estágio. Por todas as conversas, desabafos e risadas e, principalmente, pelo apoio e compreensão (que penso serem mútuos), obrigada!

A todas as pessoas que fizeram parte do meu percurso académico, em Aveiro e em Lisboa, e que, de alguma forma, deixaram a sua marca no ‘caminho’.

À minha mãe, por ser um exemplo de superação e um motivo de inspiração, pelo seu amor incondicional e por demonstrar sempre o seu orgulho em mim. Ao meu irmão, pelo seu apoio e confiança, sempre presentes, até para alinhar nas minhas loucuras. Por serem, os dois, indefinida e invariavelmente o meu porto de abrigo, o ‘lugar’ para onde regresso sempre que preciso de encontrar conforto, equilíbrio e harmonia, muito obrigada!

À minha prima Maria João, pelos seus conselhos de 'irmã mais velha' e por, ao longo destes dois anos, me ter recebido tantas vezes na sua casa, tornando-se no que mais perto tive de lar nesta cidade que (ainda) não é a minha.

Às amigas de sempre, Iara, Margarida, Verónica, Inês e Ana, pelo companheirismo e cumplicidade e por, independentemente do tempo e da distância, a amizade permanecer imutável.

Índice

Lista de Abreviaturas	xi
Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
1. Introdução	1
1.1. Instituições de Acolhimento	1
1.1.1. NOVA <i>Clinical Research Unit</i>	1
1.1.2. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental	2
1.2. Contextualização teórica: Investigação Clínica	3
1.2.1. Classificação dos diferentes tipos de estudos	4
1.2.2. Fases do Desenvolvimento Clínico	5
1.2.3. Enquadramento Regulamentar Português	6
1.2.4. Intervenientes na Investigação Clínica	7
1.3. Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador (ECII)	9
1.3.1. Caracterização geral e comparação com os Estudos da Iniciativa da Indústria	10
1.3.2. Desafios e tendências dos ECII	12
1.3.3. A importância das CTUs no apoio aos ECII	13
2. Objetivos do Estágio	17
3. Descrição do Estágio	19
3.1. Atividades Desenvolvidas	20
3.1.1. <i>Start-up</i> de Estudos e Submissão CEIC e INFARMED	26
3.1.1.1. Organização de Ficheiros de Gestão	26
3.1.1.2. Submissão do pedido inicial à CEIC e ao INFARMED	27
3.1.1.3. Preparação de documentos para submissão de estudos	28
3.1.1.4. Submissão de pedido de isenção de taxa ao INFARMED	29
3.1.1.5. Submissão de Alteração Substancial (AS) ao INFARMED via RNEC.	30
3.1.1.6. Notificações de Encerramento de Centro de Ensaio	31
3.1.2. Monitorização de estudos clínicos	32
3.1.2.1. Organização e atualização de <i>Trial Master Files</i> (TMF)	32
3.1.2.2. Preparação de <i>dossiers</i> de estudo	34
3.1.2.3. Elaboração de Plano de Monitorização	35
3.1.2.4. Procedimentos Gerais das Visitas aos Centros de Ensaio	37

3.1.2.5.	Visitas ao Centro de Ensaio realizadas no âmbito do estágio curricular	39
3.1.2.6.	Pagamentos aos Centros de Ensaio	47
3.1.3.	Coordenação de estudos clínicos	48
3.1.3.1.	Circuito dos estudos clínicos no CHLO	48
3.1.3.2.	Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	50
3.1.3.2.1.	Reunião semanal do Departamento de Investigação Clínica (DIC)	50
3.1.3.2.2.	Organização e atualização de bases de dados	51
3.1.3.2.3.	Pagamentos às equipas e Reembolso de despesas aos Participantes	52
3.1.3.3.	Acompanhamento do recrutamento	54
3.1.3.4.	Preparação de documentos para submissão de estudo	54
3.1.3.5.	Organização de ISFs e <i>dossiers</i> de doentes	55
3.1.3.6.	Visitas de Participantes	57
3.1.3.7.	Inserção de dados no eCRF e resolução de <i>queries</i>	60
3.1.3.8.	Gestão de amostras biológicas	62
3.1.3.9.	Reporte de SAEs	62
3.1.3.10.	Visitas de monitorização	64
3.1.3.11.	Visitas de monitorização acompanhadas durante o estágio curricular	64
3.1.4.	Desenvolvimento de SOPs	66
4.	Avaliação e gestão do risco no estágio	69
5.	Discussão	75
6.	Conclusão	81
	Referências Bibliográficas	83
	Anexo A – Plano de Atividades de Estágio	85
	Anexo B – Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição Acolhedora	87
	Anexo C – Parecer do Orientador	89

Lista de Abreviaturas

AE – *Adverse Event*

AS – Alteração Substancial

CA – Conselho de Administração

CDA – Acordo de Confidencialidade

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissão de Ética para a Saúde

CHLO – Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

COV – *Close-Out Visit*

CRF – *Case Report Form*

CRO – *Contract Research Organization*

CTCAE – Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos

CTU – *Clinical Trial Unit*

DIC – Departamento de Investigação Clínica

ECG - Eletrocardiograma

ECII – Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador

ECRIN – *European Clinical Research Infrastructure Network*

GCP – *Good Clinical Practice*

ICH – *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

ISF – *Investigator Site File*

IMP – *Investigational Medicinal Product*

IVRS – *Interactive Voice Response System*

IWRS – *Interactive Web Response System*

I&D – Investigação e Desenvolvimento

MOV – *MONitoring Visit*

NOVA CRU – *NOVA Clinical Research Unit*

NTF – *Note-to-file*

PF – *Pharmacy File*

PtCRIN – *Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*

RGPD – Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados

RNEC – Registo Nacional de Estudos Clínicos

RSI – *Reference Safety Information*

SAE – *Serious Adverse Event*

SDV – *Source Data Verification*

SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

SIV – *Site Initiation Visit*

SOP – *Standard Operating Procedure*

SUSAR – *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*

TMF – *Trial Master File*

Lista de Figuras

Figura 1 - Cronograma do estágio curricular.....	19
Figura 2 - Organização das pastas de submissão eletrónica de pedido de parecer de ensaio clínico à CEIC.....	27
Figura 3 - Organização das pastas de submissão eletrónica de pedido de autorização de ensaio clínico ao INFARMED.....	28
Figura 4 - Circuito dos estudos clínicos no CHLO.....	49
Figura 5 - Matriz de gestão de risco 4x4 utilizada para classificar os riscos no estágio identificados.....	70

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características comparativas entre os estudos da iniciativa da indústria e os ECII.	11
Tabela 2 - Caracterização dos estudos abordados durante o estágio curricular na sede da NOVA CRU.....	20
Tabela 3 - Caracterização dos estudos abordados durante o estágio curricular no CHLO.	21
Tabela 4 - Tarefas realizadas para cada estudo durante o estágio curricular na sede da NOVA CRU.....	23
Tabela 5 - Tarefas realizadas para cada estudo durante o estágio curricular no CHLO.	24
Tabela 6 - Atividades, relacionadas com as visitas aos Centros de Ensaio, realizadas durante o estágio curricular.....	40
Tabela 7 - Visitas de Participantes acompanhadas durante o estágio curricular e procedimentos realizados durante as mesmas.	58
Tabela 8 - Riscos identificados no estágio curricular, organizados em categorias e classificados de acordo com a sua probabilidade e severidade.	71

1. Introdução

O presente relatório enquadra-se no âmbito do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica e tem como objetivo reportar as atividades realizadas ao longo do estágio curricular realizado na NOVA *Clinical Research Unit* (NOVA CRU), para obtenção de grau de Mestre no curso supracitado.

Neste relatório, após apresentação das instituições de acolhimento envolvidas neste estágio curricular, é feita uma contextualização teórica sobre a Investigação Clínica, em geral, e sobre os Estudos da Iniciativa do Investigador. De seguida, definem-se os objetivos do estágio e descrevem-se as atividades desenvolvidas durante o período de contacto com as instituições mencionadas. Por fim, é feita uma avaliação dos riscos no estágio, sendo, a cada risco, atribuída uma pontuação baseada na sua severidade e probabilidade. Adicionalmente, é apresentada uma estratégia de mitigação para os riscos identificados.

1.1. Instituições de Acolhimento

Nesta secção, são apresentadas as duas instituições de acolhimento envolvidas na realização deste estágio curricular: a NOVA *Clinical Research Unit* (NOVA CRU) e o Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO).

1.1.1. NOVA *Clinical Research Unit*

Uma *Clinical Trial Unit* (CTU) é uma unidade especializada que oferece apoio no desenho, condução, análise e publicação de estudos clínicos.^{1,2}

A NOVA CRU é uma CTU que resulta da articulação da NOVA *Medical School* (NMS|FCM) e da NOVA *Information Management School* (NOVA IMS). Esta instituição é uma unidade prestadora de serviços sem fins lucrativos que promove suporte às equipas de investigação no desenho e gestão de estudos clínicos. A NOVA CRU, ao longo dos últimos 5 anos, tornou-se num ponto de contacto preferencial para Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador.³

Os serviços prestados por esta CTU abrangem todas as etapas de um estudo clínico, desde o apoio no pedido de financiamento até à análise final dos resultados. Desta forma, a NOVA CRU está capacitada para oferecer o apoio necessário, tanto a estudos observacionais como a ensaios clínicos multicêntricos complexos, sempre de acordo com os padrões exigidos pelas autoridades éticas e regulamentares e com os Princípios das Boas Práticas Clínicas (BPC ou GCP, do inglês *Good Clinical Practice*) estabelecidos nas diretrizes da *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH).³

A NOVA CRU foi estruturada de acordo com as diretrizes da estrutura internacional da qual faz parte desde o início - a ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*), que é uma organização sem fins lucrativos que ambiciona harmonizar a Investigação Clínica realizada na Europa. Para isso, coordena e gere estudos clínicos multinacionais, de elevada qualidade, independentes e completamente transparentes. Portugal assinou os estatutos da ECRIN como Estado Membro. A PtCRIN (*Portuguese Clinical Research Infrastructure Network*) é a representante nacional da ECRIN em Portugal e pretende apoiar os investigadores nacionais e envolver o seu país em estudos clínicos iniciados por investigadores de outros países europeus.⁴ A NOVA CRU é um dos membros fundadores da PtCRIN, sendo, por isso, uma janela aberta ao mundo internacional dos estudos clínicos.³

1.1.2. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

O Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. foi criado em 2005 e integra o Hospital Egas Moniz, SA, o Hospital de Santa Cruz, SA, e o Hospital de São Francisco Xavier, SA.⁵

O CHLO tem como missão a “*prestação de cuidados de saúde a todos os cidadãos no âmbito das suas responsabilidades e capacidades das unidades hospitalares que o integram*”, intervindo de acordo com as áreas de influência e redes de referência. O CHLO desenvolve também atividades adicionais como as de investigação e formação. Ao ambicionar um aumento constante da sua eficiência e do desenvolvimento de áreas de diferenciação, o CHLO tem

apostado na promoção da Investigação Clínica e na formação profissional pré e pós-graduada.⁵

No que diz respeito à Investigação Clínica no CHLO, os estudos estão divididos pelos três hospitais de acordo com as áreas clínicas. Assim, o Hospital Egas Moniz concentra os estudos nas áreas de Neurologia, Reumatologia, Gastroenterologia, Infeciologia, Endocrinologia, Dermatologia, Psiquiatria e Cirurgia Vascular. No Hospital de São Francisco Xavier decorrem os estudos em Oncologia, Neonatologia, Pediatria, Medicina III e Medicina IV. O Hospital de Santa Cruz acolhe os estudos em Cardiologia, Cardiologia Pediátrica, Nefrologia e Cirurgia Cardiotorácica.

O CHLO é um centro hospitalar que aposta não só no desenvolvimento de estudos da iniciativa da indústria, mas também investe bastante nos estudos da iniciativa do investigador.

1.2. Contextualização teórica: Investigação Clínica

A Investigação Clínica é uma componente da investigação médica e de saúde que engloba todo o estudo sistemático realizado em humanos e destinado a produzir conhecimento para a compreensão de estados ou resultados em saúde, prevenção e tratamento de doenças, desempenho e segurança de intervenções e promoção da saúde.^{6,7} Assim, a Investigação Clínica visa estudar os seres humanos, quer através de interação direta quer através da colheita e análise de sangue, tecidos e outras amostras biológicas, de forma a fazer progredir o conhecimento médico.⁸

Os princípios GCP são um padrão internacional de qualidade ética e científica para o desenho, realização, registo e publicação de estudos que envolvam a participação de seres humanos. A conformidade com esta norma fornece garantia pública de que os direitos, segurança e bem-estar dos Participantes são protegidos e que os dados resultantes do estudo são confiáveis.⁹

1.2.1. Classificação dos diferentes tipos de estudos

Os estudos podem ser classificados de diversas formas, dependendo do critério de categorização escolhido. Deste modo, os estudos podem ser prospectivos ou retrospectivos, de acordo com a natureza temporal do seu desenho; descritivos ou analíticos, consoante o propósito da investigação; observacionais ou com intervenção, segundo o papel do Investigador no estudo.^{10,11}

Na divisão entre estudos sem intervenção (ou estudos observacionais) e estudos com intervenção (ou estudos experimentais), nos primeiros, o Investigador observa uma relação natural entre a exposição e o resultado, não tendo nenhuma intervenção ativa no Participante.¹¹ Assim, um estudo é considerado observacional quando: os medicamentos ou dispositivos médicos são utilizados de acordo com a prática clínica habitual; a aplicação de determinada estratégia terapêutica não é definida por um protocolo de estudo e é nitidamente independente da decisão de inclusão do Participante no estudo; e não são aplicados outros procedimentos complementares ao Participante.⁷ Por outro lado, nos estudos experimentais, o Investigador intervém de alguma forma durante o decorrer do estudo.^{10,11} A intervenção define-se como *“qualquer alteração, influência ou programação dos cuidados de saúde, dos comportamentos ou dos conhecimentos dos Participantes ou cuidadores”*.⁷ Deste modo, a intervenção assume diversas formas, podendo ser a administração de um medicamento, a utilização de um dispositivo médico, a realização de um procedimento de diagnóstico ou terapêutica, a introdução de uma ferramenta educacional, entre outros.^{7,11} Quando a intervenção é a administração de um medicamento, o estudo é designado ensaio clínico.⁷

Enquanto os estudos com intervenção são prospectivos, os estudos observacionais podem ser prospectivos ou retrospectivos. Nos estudos retrospectivos, o resultado de interesse já ocorreu em cada Participante no momento da sua inclusão, sendo os dados recolhidos do passado, através de registos ou de memórias dos Participantes acerca de determinada exposição. Contrariamente, os estudos prospectivos acompanham os Participantes ao longo do tempo, recolhendo dados no processo e determinando a ocorrência ou não de resultados de interesse.^{10,11}

Como referido anteriormente, os estudos podem ainda ser divididos em descritivos e analíticos. Como o próprio nome indica, os estudos descritivos apenas descrevem os dados de uma ou mais característica de um grupo de indivíduos, não tentando responder a questões nem estabelecer relações entre variáveis.¹¹ Estes estudos identificam padrões e tendências numa situação, mas não a ligação causa-efeito entre os seus diferentes elementos.¹² Já os estudos analíticos pretendem testar uma ou mais hipóteses específicas, tentando estabelecer relações causais entre as variáveis, isto é, avaliar o efeito de determinada exposição num resultado.^{11,12}

Para além das classificações apresentadas acima, os estudos podem ainda ser divididos, de acordo com o seu Promotor, em estudos da iniciativa da indústria, ou estudos comerciais, e estudos da iniciativa do investigador, ou estudos independentes. Estes estudos serão abordados mais à frente neste relatório.

1.2.2. Fases do Desenvolvimento Clínico

Tradicionalmente, os ensaios clínico para testar um medicamento passam por quatro fases (Fase I – IV). No entanto, um sistema de classificação baseado nos objetivos do estudo é mais apropriado, uma vez que, apesar de a cada fase estar mais associado um tipo de estudo, os mesmos tipos de estudo podem ocorrer em várias fases do desenvolvimento. De acordo com os seus objetivos, os estudos dividem-se em quatro tipos:¹³

- **Estudos de Farmacologia Humana** (tipicamente associados à **fase I**): Normalmente não têm objetivos terapêuticos e são realizados em voluntários saudáveis. Os objetivos deste tipo de estudos são estimar a segurança e tolerabilidade inicial do medicamento experimental, descrever os perfis de farmacocinética e farmacodinâmica, explorar o metabolismo e interações do fármaco e estimar a atividade do mesmo.

- **Estudos de Terapêutica Exploratória** (tipicamente associados à **fase II**): O objetivo primário é explorar a eficácia terapêutica do medicamento, sendo realizados num número muito restrito de doentes. Estes estudos fornecem a base para o desenho, doses e regimes dos estudos subsequentes.

- **Estudos de Terapêutica Confirmatória** (tipicamente associados à **fase III**): Têm o objetivo de demonstrar ou confirmar o benefício terapêutico do medicamento, estabelecer o seu perfil de segurança e a relação dose-resposta do mesmo. Estes estudos conferem uma avaliação da relação risco-benefício adequada para a aprovação de introdução no mercado, e são realizados num elevado número de doentes.
- **Estudos de Uso Terapêutico** (tipicamente associados à **fase IV**): Estudos realizados após a aprovação de introdução no mercado. Têm o objetivo de otimizar o uso terapêutico do medicamento, melhorando a compreensão da relação risco-benefício em geral ou em populações especiais, identificando reações adversas menos comuns e aperfeiçoando as recomendações terapêuticas.

1.2.3. Enquadramento Regulamentar Português

Em Portugal, a Investigação Clínica é atualmente regulada pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015, de 27 de julho. A Lei n.º 21/2014 revogou a Lei n.º 46/2004, de 19 de agosto, passando a transpor a Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril. A Diretiva 2001/20/CE vai perder validade quando for aplicado na totalidade o Regulamento Europeu 536/2014/EU, de 16 de abril. Este regulamento será diretamente aplicável ao regime jurídico dos Estados Membros 6 meses após publicação da conformidade operacional dos requisitos funcionais do Portal da UE e da Base de Dados da UE no Jornal Oficial das Comunidades Europeias. Após a aplicação deste regulamento, uma nova lei da Investigação Clínica será aprovada.^{14,15}

No que diz respeito à proteção de dados, a aplicação do Regulamento Europeu 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril, veio revogar a Lei n.º 67/98, de 26 de outubro, que transpôs para a ordem jurídica portuguesa a Diretiva 95/46/CE. Este regulamento é conhecido como o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) e é aplicável desde 25 de maio de 2018. A nova lei da proteção de dados é a Lei n.º 58/2019 e assegura a execução, na ordem jurídica nacional, do RGPD.¹⁴

Relativamente à gestão de amostras biológicas, a Lei n.º 12/2005, de 26 de janeiro, define o conceito de informação de saúde e de informação genética e as regras para a recolha e conservação de amostras biológicas para efeitos de investigação.¹⁴

O exercício da Investigação Clínica é ainda regulado pela Portaria n.º 63/2015, que fixa as taxas que são devidas pelos atos prestados no âmbito da Lei n.º 21/2014; pelo Decreto-Lei n.º 80/2018 e pela Portaria n.º 64/2015, que regulamentam as Comissões de Ética para a Saúde; e pela Portaria n.º 65/2015, que estabelece as normas de funcionamento do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC).¹⁴

1.2.4. Intervenientes na Investigação Clínica

Dada a complexidade da Investigação Clínica, são vários os seus intervenientes, cada qual com as suas funções e responsabilidades.

O **Promotor** é a pessoa, a instituição ou a organização que assume a responsabilidade pela conceção, realização, gestão e financiamento de um estudo clínico.^{7,9} De uma forma geral, ao Promotor compete: apresentar o pedido de parecer e de autorização para a realização do estudo proposto às autoridades éticas e regulamentares, respetivamente; celebrar o contrato financeiro com os Centros de Ensaio; facultar ao Investigador Principal todas as informações necessárias à boa condução do estudo; estabelecer e manter um sistema de segurança e monitorização do estudo clínico; assegurar o cumprimento dos deveres de notificação previstos na legislação em vigor.⁷

O Promotor pode transferir algumas ou todas as suas funções relacionadas com o estudo a uma **Contract Research Organization (CRO)**, mas a responsabilidade final pela qualidade e integridade dos dados é sempre do Promotor.⁹ A CRO contratada pelo Promotor pode ser uma pessoa ou uma organização, podendo esta última ser comercial ou académica.⁹ O **Monitor** é o profissional, científica ou clinicamente competente, designado pelo Promotor para acompanhar o estudo clínico e para o manter constantemente informado da sua evolução e da qualidade e integridade dos dados.⁷ Desta forma, as

funções gerais do Monitor são: garantir o registo correto e completo dos dados do estudo, tanto nos documentos fonte como nos cadernos de recolha de dados (CRF, do inglês *Case Report Forms*); verificar se o circuito dos materiais de estudo cumpre as normas GCP e o estipulado no protocolo do estudo;^{7,9} atuar como a principal linha de comunicação entre o Promotor e o Investigador; verificar se o consentimento informado escrito de cada Participante foi obtido antes da sua participação no estudo; verificar se todos os eventos adversos (AEs, do inglês *Adverse Events*) estão a ser devidamente reportados.⁹

O **Investigador** é a pessoa responsável pela condução do estudo clínico no Centro de Ensaio e pela equipa de investigação que executa o estudo nesse centro, sendo, frequentemente, denominado Investigador Principal.^{7,9} As funções e responsabilidades do Investigador são: conduzir o estudo clínico em conformidade com as normas GCP e a legislação aplicável; obter o consentimento informado e esclarecido dos Participantes ou seus representantes; cumprir os deveres de identificação, registo e notificação de AEs; garantir que as informações clínicas recolhidas durante o estudo estão descritas nos registos clínicos dos Participantes; elaborar um relatório final de estudo clínico; responsabilizar-se pelo acompanhamento clínico dos Participantes durante e após a condução do estudo clínico.⁷

Para além do Investigador Principal, a equipa de investigação pode ser constituída por outros Investigadores, Enfermeiros, Técnicos de Laboratório, Farmacêuticos, Coordenadores de Estudos e outros profissionais de saúde. Os Coordenadores de Estudos desempenham um papel fundamental na condução bem-sucedida do estudo.¹⁶ O **Coordenador de Estudos** é responsável pela gestão do estudo sob a direção do Investigador Principal. Desta forma, as suas funções incluem: apoiar e coordenar as tarefas de múltiplos estudos clínicos a decorrer no Centro de Ensaio; auxiliar no *screening* de Participantes e na obtenção do consentimento informado; recolher, manter e reportar dados clínicos dos Participantes; atuar como a principal pessoa de contacto para os Participantes e Monitores; gerir amostras biológicas.^{16,17}

O **Centro de Ensaio** é a entidade, provida de meios materiais e humanos adequados, que realiza o estudo clínico. A principal responsabilidade do Centro de Ensaio é definir os requisitos de aprovação dos contratos financeiros e

decidir, para cada estudo, se aprova ou não a realização do mesmo naquele centro.⁷

As **Autoridades Éticas e Regulamentares** desempenham também um papel importante na Investigação Clínica, uma vez que têm o poder de regular, sendo responsáveis pela avaliação e aprovação dos estudos clínicos.^{7,9} Em Portugal, a autoridade competente é o INFARMED, sendo responsável pela aprovação de ensaios clínicos, estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos ou de produtos cosméticos e de higiene corporal.⁷ Como estipulado na Lei n.º 21/2014, “a realização de estudos clínicos é obrigatoriamente precedida de parecer favorável da Comissão de Ética Competente (CEC)”. Nos ensaios clínicos e nos estudos clínicos com intervenção com dispositivos médicos, a CEC é a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Nos restantes estudos, a CEC é a Comissão de Ética para a Saúde (CES) do Centro de Ensaio envolvido ou, na ausência desta, a CEIC.⁷

Por fim, os **Participantes** do estudo são pessoas que, de forma voluntária, consciente e esclarecida, aceitam participar no estudo clínico. São os Participantes que fornecem os dados para que o estudo clínico se possa realizar, desempenhando, por isso, um papel fundamental para o sucesso do mesmo.

1.3. Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador (ECII)

Nota introdutória sobre este ponto: O estágio curricular foi realizado numa CTU académica, tendo havido, por isso, muito contacto com Estudos da Iniciativa do Investigador (ECII). Considerou-se, portanto, pertinente a abordagem deste tipo de estudos, sendo apresentada uma comparação com os estudos da iniciativa da indústria, os desafios e tendências dos ECII e a importância das CTUs no apoio aos mesmos.

1.3.1. Caracterização geral e comparação com os Estudos da Iniciativa da Indústria

Como referido anteriormente, os estudos podem ser divididos, de acordo com o seu Promotor, em estudos da iniciativa da indústria e estudos da iniciativa do investigador.

Os estudos clínicos conduzidos pela indústria são desenhados para melhorar ou expandir os tratamentos médicos disponíveis e estão alinhados com o portfólio de moléculas do promotor.^{18,19} Durante as últimas décadas, a indústria farmacêutica e os estudos por ela desenvolvidos levaram à descoberta de novos e seguros medicamentos de diversas áreas terapêuticas (cardiovascular, oncologia, reumatologia, doenças metabólicas, doenças infecciosas, imunologia, entre outras). Desta forma, o investimento da indústria em Investigação e Desenvolvimento (I&D) permitiu uma melhoria na saúde e qualidade de vida e levou a um aumento na esperança de vida, ao longo dos anos.^{20,21} No entanto, é importante ter em consideração que os custos associados ao processo de I&D de um novo medicamento são muito elevados e que nem todas as moléculas chegam, de facto, ao mercado. Por este motivo, e para assegurar retorno do investimento efetuado na descoberta e validação de novas moléculas, a indústria tem vindo a apostar mais nas áreas com maior potencial de mercado.^{21,22}

Por outro lado, os ECII são estudos desenvolvidos e geridos por um investigador individual, uma instituição, um grupo de instituições ou um grupo colaborativo, sem interesses comerciais.^{19,23} Os ECII complementam os grandes estudos promovidos pela indústria e ambicionam responder a questões relevantes na prática clínica que não são o foco principal do ponto de vista comercial, mas que podem gerar evidência para melhorar *guidelines* terapêuticas e apoiar decisões clínicas.^{4,18} As questões a que os ECII tentam responder surgem da prática clínica diária e podem incluir, por exemplo, um possível tratamento para doenças raras, a comparação de dois tratamentos diferentes para a mesma doença, a utilização de um medicamento aprovado para uma indicação terapêutica ou população diferente ou a avaliação custo-efetiva de duas ou mais opções terapêuticas.^{4,23} Adicionalmente, os estudos académicos podem, também, abordar a possível eficácia de determinada

intervenção em populações vulneráveis, nomeadamente, crianças, grávidas, idosos e grupos específicos de doentes (com, por exemplo, mais comorbilidades e, por isso, risco de vida mais elevado). Desta forma, os ECII focam populações que, por se encontrarem frequentemente fora dos critérios de elegibilidade dos estudos clínicos, têm menor evidência científica para aplicação clínica.^{20,22}

Os ECII obtêm, geralmente, apoio financeiro de fundos nacionais ou internacionais, associações de doentes ou outras organizações sem fins lucrativos, podendo também ser apoiados pela indústria farmacêutica, com bolsas de financiamento dedicadas ao tópico da investigação independente. No entanto, o Investigador académico, como Promotor, assume a responsabilidade pelo desenho, condução, registo e reporte do estudo, sendo o detentor dos resultados do mesmo.^{4,19} Do ponto de vista da indústria farmacêutica, o apoio aos ECII objetiva recolher dados de segurança adicionais e dados que podem vir a ser usados para obter novas indicações terapêuticas.¹⁹

Na tabela 1, é apresentada uma comparação entre os estudos da iniciativa da indústria e os ECII.

Tabela 1 - Características comparativas entre os estudos da iniciativa da indústria e os ECII.^{4,19,21}

	Estudos da Iniciativa da Indústria	Estudos Clínicos da Iniciativa do Investigador
Objetivos principais	<ul style="list-style-type: none"> - Desenvolvimento e submissão regulamentar de novos produtos. - Tendência a investir mais nas áreas com mercados emergentes. - Obtenção, na fase de mercado, de retorno do investimento efetuado na fase de I&D. - Estudo exaustivo dos perfis de segurança, eficácia e efetividade das moléculas/medicamentos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Resposta a questões relevantes da prática clínica diária. - Abordagem de populações vulneráveis. - Tendência a comparar a efetividade de diferentes tratamentos. - Publicação científica ou obtenção de financiamento para investigação adicional.
Financiamento	<ul style="list-style-type: none"> - Orçamento da indústria promotora destinado a I&D. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fundos nacionais ou internacionais; associações de doentes; indústria farmacêutica.

I&D: Investigação e Desenvolvimento

1.3.2. Desafios e tendências dos ECII

Os ECII permitem aos Médicos Investigadores estar envolvidos, não só na condução do estudo, como é frequente nos estudos promovidos pela indústria, mas também no seu desenho, planeamento e na análise e interpretação dos dados resultantes do mesmo. No entanto, iniciar, financiar e realizar com sucesso um estudo clínico não é uma tarefa fácil.²³

Um dos desafios mais frequentes nos ECII é o financiamento. A implementação e condução de um estudo clínico acarreta custos muito elevados, motivo pelo qual os estudos clínicos em larga escala são normalmente conduzidos pela indústria. O orçamento disponível para a realização de um ECII é, por vezes, limitado e exige uma gestão apertada para dar resposta a todos os requisitos éticos, legais e logísticos.^{4,24}

Outros desafios comuns dos ECII estão associados à fase de preparação e implementação do estudo. Muitos desafios estão relacionados com algumas fraquezas do sistema, nomeadamente: escasso conhecimento dos requisitos regulamentares do país; treino pouco ágil para lidar corretamente com os desafios éticos da Investigação Clínica; algumas lacunas de conhecimentos em bioestatística e gestão de dados; pouca familiaridade com a metodologia de investigação e baixa eficiência na preparação dos múltiplos documentos para submissão às autoridades éticas e regulamentares.²³ Quando não é possível a equipa de investigação ter apoio logístico especializado para a submissão e gestão de um ECII, os Investigadores podem ficar sobrecarregados, prejudicando a qualidade e dificultando o sucesso da investigação.⁴

De uma forma geral, os países europeus mais atrativos para a realização de ensaios clínicos promovidos pela indústria são, também, os que apresentam os números mais elevados de ECII (que, ainda assim, são apenas 20-35% do total de estudos). Em Portugal, a maioria dos ensaios clínicos realizados é promovida por empresas farmacêuticas multinacionais de I&D, assumindo os ECII uma expressão bastante reduzida (cerca de 7% do total).^{4,25} Dos ECII intervencionais realizados em Portugal, a maioria envolve a utilização de medicamentos e são estudos de Fase III.⁴

Uma possível justificação para a baixa percentagem de ECII em Portugal e no resto da Europa é o facto de, após a adoção da diretiva 2001/20/CE, os ECII com um medicamento de uso bem estabelecido terem de cumprir os mesmos requisitos regulamentares rigorosos que as grandes indústrias farmacêuticas que investigam o potencial de uma nova terapia. Por este motivo, os custos de implementação dos estudos académicos são demasiado elevados.⁴

1.3.3. A importância das CTUs no apoio aos ECII

As CTUs atuam como centros de competência interdisciplinar para a Investigação Clínica nas suas instituições académicas locais e envolvente, tendo como principal função apoiar eficientemente as equipas clínicas de investigação no planeamento e execução de projetos de Investigação Clínica, maioritariamente de iniciativa académica.^{2,26}

De uma forma geral, as CTUs providenciam serviços específicos para cada fase do estudo, desde a definição da pergunta de investigação à preparação do relatório final, e o seu papel cobre os seguintes campos de atividade:^{1,2,26}

- Aconselhamento dos Investigadores no desenho de protocolos de investigação, incluindo o apoio metodológico e estatístico.
- Apoio no processo de submissão dos *dossiers* do estudo às autoridades éticas e regulamentares.
- Apoio logístico e metodológico para questões técnicas da Investigação Clínica, nomeadamente no desenvolvimento de procedimentos operacionais para o recrutamento de Participantes.
- Condução da Investigação Clínica em colaboração com e em nome dos Investigadores.
- Educação e treino dos Investigadores Principais e das equipas de investigação.
- Apoio na disseminação transparente dos resultados do estudo.

Para cobrir todas as áreas da sua atividade, as CTUs são constituídas por equipas multidisciplinares, com especialistas de diferentes áreas (metodologia de investigação, estatística, gestão de dados, gestão de projetos e gestão de

qualidade).² De forma a assegurar uma prestação de serviços de alta qualidade, os colaboradores das CTUs são selecionados consoante a sua área de especialidade e são continuamente treinados de acordo com os padrões e requisitos das autoridades regulamentares, financiadoras e outras instituições envolvidas na Investigação Clínica. Para além deste treino geral, os colaboradores das CTU recebem, também, treino específico para cada estudo durante a fase de *start-up*, tendo assim a capacidade de participar em qualquer projeto de investigação, independentemente da doença ou do foco do estudo.^{26,27}

Apesar de os Médicos serem peritos a identificar questões clínicas, apenas uma pequena porção dessas questões leva a projetos de investigação. O desafio de traduzir ideias em estudos deve-se, em grande parte, à falta de familiaridade do Médico com as metodologias de investigação, bem como com o seu ambiente altamente regulamentado. Os Investigadores Clínicos que têm acesso a uma infraestrutura de investigação de apoio são capazes de aumentar o seu conhecimento em Investigação Clínica. Desta forma, torna-se útil a existência de recursos e infraestruturas de valor acrescentado para dar apoio e orientação aos Médicos Investigadores no desenho, implementação, condução e divulgação de resultados do estudo.²⁷

Como referido na secção anterior deste relatório, normalmente, o financiamento para a realização de um ECII não permite a contratação de uma CRO comercial.⁴ Os objetivos financeiros da CTU não são ter lucro, mas sim recuperar o valor dos custos associados ao seu funcionamento. Assim, as CTUs, por serem entidades sem fins lucrativos, desempenham um papel fundamental no apoio aos ECII, pois, para além de oferecerem os serviços prestados por uma CRO, têm uma componente académica e pedagógica, a um custo mais compatível e direcionado para o orçamento de um estudo independente.²⁷

Para além das atividades de suporte operacional na gestão de estudos académicos mencionadas anteriormente, as CTUs podem também contribuir positivamente no estabelecimento de um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ) harmonizado e adaptado aos requisitos nacionais e internacionais para o desempenho dessas atividades.⁴

O recrutamento do número adequado de Participantes é um dos principais desafios para a conclusão bem-sucedida de um estudo clínico. Alguns obstáculos ao recrutamento de Participantes são: critérios de inclusão e exclusão incompatíveis ou muito restritos, coexistência de estudos competitivos na mesma instituição e falta de recursos humanos e financeiros.² A centralização das responsabilidades de gestão do estudo na CTU permite aos Investigadores estarem menos sobrecarregados com o planeamento e a implementação do estudo, podendo focar-se mais nos Participantes, sendo mais rápidos e eficientes no recrutamento de Participantes.²⁷

As CTUs podem avaliar de forma eficaz o seu impacto na Investigação Clínica em geral, e nos ECII em particular, comparando algumas métricas antes e após a sua implementação.

Na Suíça, a implementação de CTUs demonstrou ter um impacto positivo na qualidade e integridade dos *dossiers* de estudo e respetiva submissão às instituições envolvidas, tendo havido uma diminuição no número de questões identificadas pelas comissões de ética. Os resultados deste estudo apontam para o facto desta melhoria poder ser resultado do aperfeiçoamento das CTUs na preparação e submissão dos documentos do estudo, e também do treino de Investigadores relativamente aos protocolos e às questões regulamentares do estudo. Assim, os investimentos nacionais e locais na implementação de CTUs demonstraram ser uma mais-valia para garantir um ambiente mais favorável para a investigação académica na Suíça, bem como para uma melhoria geral da qualidade da investigação realizada.^{2,26} De forma semelhante, a implementação de uma CTU no *Italian Sarcoma Group* (grupo não comercial de profissionais que visa melhorar a qualidade de cuidados e promover a investigação académica na área dos sarcomas) levou a um aumento constante no número de estudos clínicos. Além disso, a redução no tempo para obtenção de aprovações, o apoio contínuo e imediato aos Centros de Ensaio e a mais rápida recolha e análise de dados tornou a Investigação Clínica realizada por este grupo mais atrativa, levando ao aumento do número de consórcios e do apoio farmacêutico. Assim, neste exemplo particular, a implementação desta CTU permitiu que o grupo se tornasse competitivo e fosse reconhecido como um parceiro fiável nas redes internacionais de sarcomas.²⁸

Também em países como a Dinamarca, a Alemanha, a França e o Reino Unido, a implementação de centros de coordenação de estudos clínicos e de infraestruturas de CTUs parece ter levado a que estes países tenham números mais elevados de estudos clínicos por milhão de habitantes, incluindo os da iniciativa do investigador. A existência de uma rede forte de CTUs torna os países extremamente competitivos na aquisição de fundos internacionais, fomentando a Investigação Clínica e, consequentemente, a realização de ECII.⁴

Os benefícios de contratar uma CTU para a realização de um ECII são diversos e incluem: acesso a equipas treinadas; acesso a vários níveis de apoio durante o decorrer do estudo; e acesso a peritos de investigação, quando necessário.²⁷ Apesar destes benefícios e do aparente impacto positivo das CTUs, é importante ter em consideração que a definição e avaliação da qualidade no contexto da Investigação Clínica pode ser difícil. Por este motivo, para avaliar mais objetivamente o impacto real das CTUs na qualidade dos ECII, é ainda necessário desenvolver uma abordagem sistemática e generalizada baseada em indicadores de qualidade.^{2,26}

2. Objetivos do Estágio

O estágio curricular, sendo a componente final do Mestrado em Gestão da Investigação Clínica, visa aplicar, na prática, os conhecimentos teóricos adquiridos na componente letiva do mestrado. Assim, os principais objetivos definidos para o estágio foram:

- Contactar com o ambiente real de trabalho de uma CTU, apoiando a equipa *core* da NOVA CRU.
- Acompanhar as atividades da equipa de coordenação de estudos da NOVA CRU, residente no CHLO.
- Desenvolver atividades relativas à organização, planeamento, implementação, monitorização e encerramento de estudos clínicos.
- Desenvolver *soft skills* e capacidades de comunicação necessárias para exercer funções na área da Gestão de Investigação Clínica
- Promover a adaptação a novas realidades e a diferentes equipas.
- Desenvolver ferramentas e técnicas de trabalho e organização através do contacto com equipas multidisciplinares.
- Reconhecer os desafios inerentes à Gestão da Investigação Clínica e desenvolver técnicas para os mitigar.

3. Descrição do Estágio

O estágio curricular decorreu na NOVA CRU, entre 30 de setembro de 2019 e 5 de junho de 2020, sob orientação da Prof. Doutora Nélia Gouveia (Coordenadora da NOVA CRU) e com a tutoria direta da Dra. Maria Monteiro Pais e da Dra. Joana Serra (ambas Monitoras de Estudos da NOVA CRU). Devido ao contexto de pandemia provocado pela Covid-19, o estágio esteve suspenso do dia 10 de março ao dia 9 de abril, tendo sido retomado, em regime *home-based*, a partir do dia 13 de abril.

Durante o período de estágio, foram desempenhadas funções de *start-up* e monitorização de estudos clínicos, na sede da NOVA CRU, na NMS|FCM. As atividades de coordenação de estudos foram desenvolvidas no CHLO, sob a tutoria direta da Doutora Sara Maia.

Desta forma, foi possível acompanhar dois ambientes de trabalho completamente distintos, permitindo obter uma visão abrangente das várias componentes da Gestão da Investigação Clínica, assim como perceber a contribuição de cada um dos seus intervenientes.

A figura 1 apresenta o cronograma do estágio. No total, foram concluídas 520 horas de estágio.

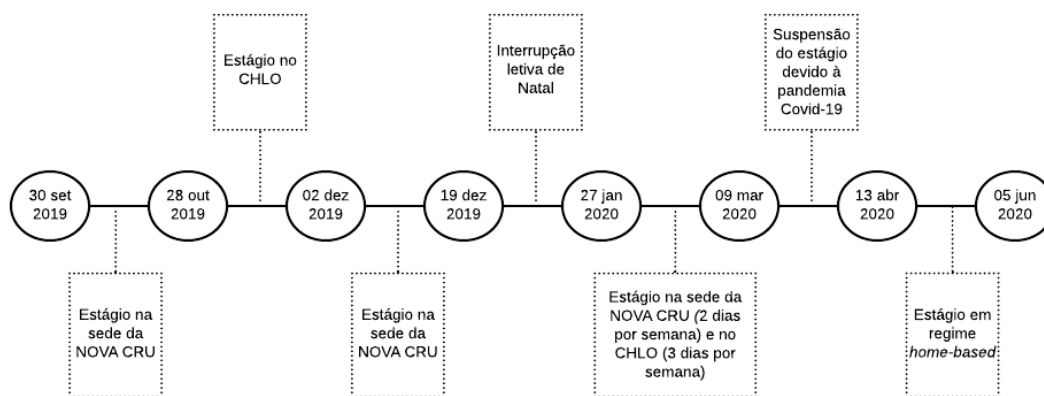


Figura 1 - Cronograma do estágio curricular.

3.1. Atividades Desenvolvidas

Nota introdutória sobre este ponto: O contexto de pandemia imposto pela Covid-19, durante parte do período de estágio, gerou constrangimentos na realização do mesmo, tendo levado inclusivamente a uma suspensão do estágio durante um mês. A subsequente retoma do estágio em regime *home-based*, apesar de ter permitido cumprir o número de horas de estágio previsto, não possibilitou o acompanhamento das atividades que exigissem a presença no terreno. Desta forma, houve uma necessidade de adaptação ao contexto de pandemia e de reformulação das tarefas a desempenhar nos últimos meses de estágio.

Tal como apresentado no plano de atividades, anexado ao presente relatório, as atividades desempenhadas ao longo do estágio subdividem-se em três grupos principais:

- *Start-up* de Estudos e Submissão CEIC e INFARMED
- Monitorização de Estudos Clínicos
- Coordenação de Estudos Clínicos

As tabelas 2 e 3 apresentam a caracterização dos estudos abordados durante o estágio curricular, na sede da NOVA CRU e no CHLO, respetivamente. De forma a proteger a confidencialidade de todos os estudos apresentados nas duas tabelas, os mesmos encontram-se codificados com a sigla NC (de NOVA CRU) seguida de um número, ou o acrónimo CHLO, seguido de um número. Nas tabelas 4 e 5, são apresentadas as tarefas realizadas no âmbito do estágio curricular para cada estudo. As tarefas mencionadas nas tabelas serão descritas de forma mais pormenorizada nas próximas secções deste relatório.

Tabela 2 - Caracterização dos estudos abordados durante o estágio curricular na sede da NOVA CRU.

Estudo	Área Terapêutica	Tipo de Estudo	Fase	Promotor
NC_1	Oftalmologia	Estudo Clínico de Baixa Intervenção	NA	Investigador
NC_2	Imunologia	Ensaio Clínico	III	Investigador
NC_3	Medicina III	Ensaio Clínico	IV	Investigador
NC_4	Neurologia	Ensaio Clínico	II	Investigador
NC_5	Obstetrícia	Ensaio Clínico	II	Investigador
NC_6	Otorrinolaringologia	Estudo Clínico com Intervenção	NA	Investigador

Estudo	Área Terapêutica	Tipo de Estudo	Fase	Promotor
NC_7	Reumatologia	Ensaio Clínico	IV	Investigador
NC_8	Oncologia	Ensaio Clínico	II	Investigador
NC_9	Oncologia	Ensaio Clínico	IIIb	Investigador
NC_10	Cardiologia	Estudo Observacional	NA	Investigador
NC_11	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	II	Investigador
NC_12	Neurologia	Ensaio Clínico	Ila	Investigador
NC_13	Oncologia	Ensaio Clínico	II	Investigador
NC_14	Oncologia	Ensaio Clínico	III	Investigador
NC_15	Farmacologia	Ensaio Clínico	I	Investigador

NA: Não Aplicável

Tabela 3 - Caracterização dos estudos abordados durante o estágio curricular no CHLO.

Estudo	Área Terapêutica	Tipo de Estudo	Fase	Promotor
CHLO_1	Reumatologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_2	Reumatologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_3	Neurologia	Estudo Observacional	NA	Investigador
CHLO_4	Reumatologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_5	Reumatologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_6	Neurologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_7	Neurologia	Estudo Observacional	NA	Indústria
CHLO_8	Cardiologia	Estudo Clínico com Intervenção de Dispositivo Médico	NA	Investigador
CHLO_9	Cardiologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_10	Neurologia	Ensaio Clínico	IV	Indústria
CHLO_11	Endocrinologia	Estudo Observacional	NA	Indústria
CHLO_12	Neurologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_13	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_14	Infeciologia	Estudo Observacional	NA	Indústria
CHLO_15	Medicina IV	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_16	Medicina IV	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_17	Dermatologia	Estudo Observacional	NA	Indústria
CHLO_18	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	II	Indústria
CHLO_19	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_20	Gastroenterologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_21	Oncologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_22	Medicina III	Ensaio Clínico	III	Indústria

Estudo	Área Terapêutica	Tipo de Estudo	Fase	Promotor
CHLO_23	Neonatologia	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_24	Reumatologia	Estudo Observacional	NA	Investigador
CHLO_25	Reumatologia	Estudo Observacional	NA	Investigador
CHLO_26	Medicina III	Ensaio Clínico	III	Indústria
CHLO_27	Reumatologia	Estudo Observacional	NA	Investigador
CHLO_28	Reumatologia	Estudo Observacional	NA	Investigador

NA: Não Aplicável

Tabela 4 - Tarefas realizadas para cada estudo durante o estágio curricular na sede da NOVA CRU.

Tarefa Estudo	Organização do Ficheiro de Gestão	Preparação de <i>dossiers</i> de estudo	Preparação de documentos para submissão de estudo	Pedido de isenção de taxa	Submissão de Alteração Substancial	Elaboração de Plano de Monitorização	Preparação e/ou Seguimento de visitas de monitorização	Acompanhamento de visitas de monitorização	Gestão do TMF	Pagamentos aos Centros de Ensaio
NC_1	X						X		X	
NC_2							X	X	X	
NC_3							X	X	X	
NC_4					X		X	X	X	X
NC_5			X	X						
NC_6		X								
NC_7	X						X	X	X	
NC_8	X									
NC_9							X			
NC_10	X									
NC_11						X				
NC_12		X								
NC_13		X								
NC_14		X								
NC_15		X					X			

TMF: Trial Master File.

Tabela 5 - Tarefas realizadas para cada estudo durante o estágio curricular no CHLO.

Tarefa Estudo	Preparação de documentos para submissão de estudo	Organização de ISFs e <i>dossiers</i> de doente	Acompanhamento de visitas de Participantes	Inserção de dados no eCRF e resolução de <i>queries</i>	Acompanhamento de visitas de monitorização	Reporte de SAE	Pagamentos às equipas e/ou Reembolso de despesas
CHLO_1			X	X			
CHLO_2			X	X			
CHLO_3	X						
CHLO_4			X	X			
CHLO_5			X	X			
CHLO_6		X		X	X	X	
CHLO_7		X					
CHLO_8				X			
CHLO_9							X
CHLO_10			X	X			
CHLO_11		X		X			
CHLO_12			X	X			
CHLO_13		X	X	X			
CHLO_14				X	X		
CHLO_15			X	X			
CHLO_16				X			
CHLO_17		X			X		
CHLO_18		X			X		

Tarefa Estudo	Preparação de documentos para submissão de estudo	Organização de ISFs e <i>dossiers</i> de doente	Acompanhamento de visitas de Participantes	Inserção de dados no eCRF e resolução de <i>queries</i>	Acompanhamento de visitas de monitorização	Reporte de SAE	Pagamentos às equipas e/ou Reembolso de despesas
CHLO_19			X	X			
CHLO_20			X	X			
CHLO_21				X			X
CHLO_22				X	X		
CHLO_23			X	X		X	
CHLO_24		X					
CHLO_25		X					
CHLO_26		X					
CHLO_27		X					
CHLO_28		X					

ISF: *Investigator Site File*; eCRF: *electronic Case Report Form*; SAE: *Serious Adverse Event*.

Para além das atividades listadas no plano de atividades do estágio, foi ainda possível participar no processo de implementação do SGQ da NOVA CRU, através do desenvolvimento de Procedimentos Operacionais Padrão (SOP, do inglês *Standard Operating Procedure*) e dos seus documentos associados. Esta atividade será descrita na secção 3.1.4 deste relatório.

Nos seguintes tópicos serão abordadas as tarefas desenvolvidas em cada atividade.

3.1.1. *Start-up* de Estudos e Submissão CEIC e INFARMED

3.1.1.1. Organização de Ficheiros de Gestão

Na NOVA CRU, para cada estudo há um ficheiro de gestão (*Management Book*), que é um ficheiro *excel* com toda a informação do estudo necessária para a sua gestão. Nestes ficheiros, estão discriminadas as datas de submissão e aprovação do estudo à CEIC e ao INFARMED (quando aplicável) e aos Conselhos de Administração de todos os centros envolvidos no estudo em causa. São ainda indicadas as versões atuais e antigas (e respetivas datas) dos documentos do estudo. Todas as correspondências trocadas com a CEIC e o INFARMED (por exemplo, envio de contrato financeiro, atualização de seguro, submissão de alterações substanciais) são registadas e atualizadas ao longo do estudo. Para além desta informação, está ainda presente uma lista com todos os contactos relevantes do estudo, uma página com todos os *links* e códigos de acesso às plataformas do estudo, uma folha com o estado do recrutamento em cada Centro de Ensaio e uma página com as visitas de monitorização realizadas a cada Centro de Ensaio e as respetivas despesas e ajudas de custo.

A organização e manutenção destes ficheiros de gestão permite ao Monitor do estudo ter acesso, de uma forma rápida e concisa, a toda a informação relevante do estudo, possibilitando uma melhor gestão do mesmo e dos seus assuntos pendentes.

Atualmente, a NOVA CRU está a implementar um novo modelo de ficheiros de gestão. Desta forma, no âmbito deste estágio curricular, para além da criação

destes ficheiros para os novos estudos, foram atualizados e adaptados para o novo modelo os ficheiros de gestão dos restantes estudos que já estão em fase de recrutamento.

3.1.1.2. Submissão do pedido inicial à CEIC e ao INFARMED

A submissão dos pedidos iniciais de parecer e de autorização de um ensaio clínico, à CEIC e ao INFARMED, respetivamente, é efetuada através do Registo Nacional de Estudos Clínicos (RNEC). O RNEC é uma plataforma eletrónica para registo e divulgação de estudos clínicos, que facilita e incentiva a interação entre os diferentes intervenientes na área da Investigação clínica.⁷

Os elementos informativos solicitados no âmbito de um pedido de parecer ou autorização de ensaio clínico devem ser organizados de acordo com as orientações da CEIC e do INFARMED.

Na figura 2, é apresentada a estrutura de organização de pastas de documentação eletrónica para submissão de pedido de parecer de ensaio clínico à CEIC.¹⁴

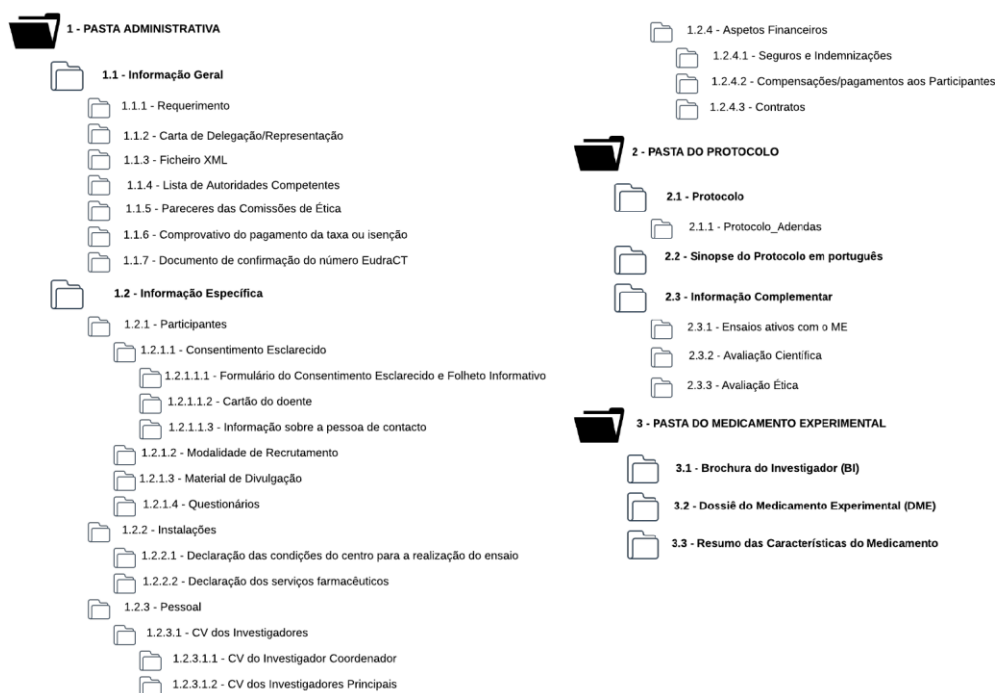


Figura 2 - Organização das pastas de submissão eletrónica de pedido de parecer de ensaio clínico à CEIC.

De forma semelhante, a figura 3 apresenta a organização das pastas solicitada pelo INFARMED, no âmbito de um pedido de autorização de ensaio clínico.¹⁵

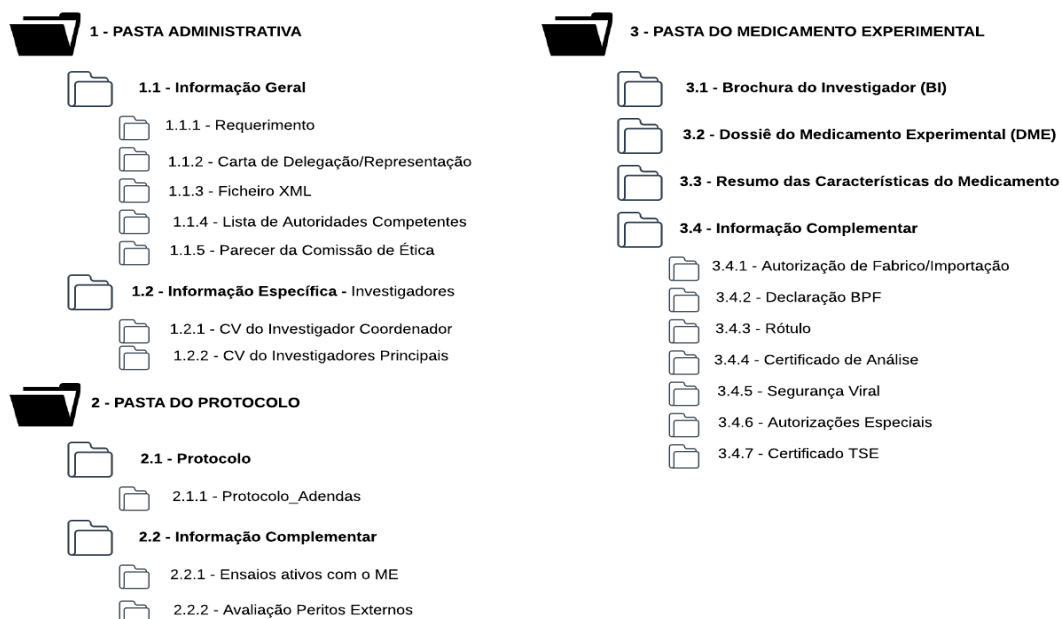


Figura 3 - Organização das pastas de submissão eletrônica de pedido de autorização de ensaio clínico ao INFARMED.

No âmbito deste estágio, não foi realizado nenhum processo completo de submissão de pedido inicial de parecer ou autorização de estudo clínico. No entanto, foram preparados alguns documentos para submissão de estudos, como descrito no tópico seguinte deste relatório.

3.1.1.3. Preparação de documentos para submissão de estudos

Aquando do processo de submissão de um ensaio clínico na sede da NOVA CRU (estudo NC_5), foram organizadas as pastas de submissão para a CEIC e para o INFARMED. No caso das pastas de submissão do INFARMED, as mesmas foram obtidas e descarregadas na página de *internet* dessa instituição. As pastas de submissão da CEIC foram adaptadas de acordo com as orientações dessa entidade. De seguida, foram desenvolvidos os seguintes documentos:

- **Requerimento de pedido de autorização** de estudo com medicamento de uso humano, direcionado à presidência do INFARMED.
- **Requerimento de pedido de parecer** de estudo com medicamento de uso humano, direcionado à presidência da CEIC.
- **Lista de Autoridades Competentes:** documento no qual são apresentadas as autoridades competentes dos Estados Membros envolvidos no estudo, às quais foi submetido o pedido de autorização.
- **Modalidades de recrutamento:** neste documento, são descritas as estratégias de recrutamento de Participantes delineadas para o estudo.
- **Declaração das condições do centro:** neste documento, foram identificados os serviços envolvidos na realização do estudo e descritos os recursos humanos e os equipamentos necessários disponíveis no Centro de Ensaio para assegurar a realização do estudo.
- **Compensação dos Participantes:** documento no qual se declara que, apesar de os Participantes não receberem qualquer recompensa financeira pela sua participação no estudo, as despesas de deslocação, alimentação e alojamento (se aplicável) relacionadas com o estudo serão reembolsadas pelo Promotor.
- **Cartão do doente:** Por norma, os Participantes de estudos clínicos recebem um cartão informativo que devem ter sempre consigo. Este cartão inclui, pelo menos, a informação sobre o estudo clínico (Promotor, título e número do protocolo), o número do Participante e o contacto do Investigador Principal.

3.1.1.4. Submissão de pedido de isenção de taxa ao INFARMED

O artigo 3.º da Portaria n.º 63/2015 prevê a possibilidade de o Conselho Diretivo do INFARMED conceder isenção do pagamento de taxas relativas à realização de um estudo clínico quando os Promotores do estudo sejam

instituições sem fins lucrativos ou quando se trate de um estudo clínico de natureza não comercial.¹⁵

Durante o estágio, foi possível efetuar uma submissão de um pedido de isenção de taxa ao INFARMED, para o estudo NC_5. Mediante os requisitos do INFARMED, o pedido de isenção de taxa é constituído pelos seguintes documentos:

- Requerimento, endereçado ao Conselho Diretivo do INFARMED
- Declaração de estudo não comercial
- Estatutos da instituição promotora
- Sinopse do estudo em português.

Os pedidos de isenção de taxa não são submetidos através do RNEC, mas sim por correio. Desta forma, foi enviado, ao INFARMED, o requerimento original assinado e um CD com as versões eletrónicas dos quatro documentos mencionados acima.

De realçar que, caso o requerimento do pedido seja assinado por outra entidade que não o Promotor do estudo, é necessário anexar também uma declaração de delegação de competências que comprove que a entidade foi designada para essa função.

3.1.1.5. Submissão de Alteração Substancial (AS) ao INFARMED via RNEC

Um pedido de alteração substancial (AS) de âmbito de avaliação do INFARMED, I.P., pode ser efetuado através do RNEC, caso a submissão inicial do estudo clínico tenha sido submetida via RNEC. Caso contrário (caso dos estudos mais antigos, com início antes de 2017) as alterações substanciais terão de ser submetidas pelo correio ou através de expediente (carta em papel e documentação em versão eletrónica gravada em CD).¹⁵.

No âmbito do estágio curricular, foi efetuado um pedido de autorização de AS via RNEC. Para cumprir os requisitos regulamentares, o pedido foi constituído por:

- Requerimento de pedido de autorização de AS;
- Anexo 2 (Formulário assinado e datado de pedido de AS);
- Documento novo (no caso desta AS, nova versão da Brochura do Investigador);
- Elementos informativos alterados e destacados (*track changes*).

A alteração em questão foi considerada uma AS porque as modificações efetuadas na Brochura do Investigador exigiram uma atualização da *Reference Safety Information* (RSI). A RSI contempla um conjunto de reações ou AEs esperados, listados por natureza, severidade e frequência. Com base na RSI define-se, por exemplo, se determinado evento num ensaio clínico é ou não uma SUSAR (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*). Qualquer mudança à RSI é considerada uma alteração substancial e deve ser justificada à autoridade competente com dados de suporte.¹⁵

3.1.1.6. Notificações de Encerramento de Centro de Ensaio

Após cada visita de encerramento, devem ser enviadas notificações de encerramento de Centro de Ensaio à CEIC, ao INFARMED e ao Conselho de Administração (CA) do Centro de Ensaio em questão. No requerimento, deve estar a informação do estudo e do Centro de Ensaio encerrado, a data de encerramento, o número de Participantes incluídos e o número de Participantes que concluíram o estudo. Após escrita da notificação, a mesma é submetida, via correio postal, a cada um dos destinatários.

Ao longo do estágio, foram preparadas e submetidas notificações de encerramento de Centros de Ensaio para os estudos NC_3 e NC_9, como indicado mais adiante na tabela 6, apresentada na secção 3.1.2.5. deste relatório.

3.1.2. Monitorização de estudos clínicos

3.1.2.1. Organização e atualização de *Trial Master Files* (TMF)

Os documentos essenciais do estudo são os documentos que individual e coletivamente permitem a avaliação da condução do estudo e da qualidade dos dados gerados. Estes documentos servem para demonstrar a conformidade dos requisitos regulamentares relativos ao Investigador, Promotor e Monitor de forma a cumprir o disposto nas normas GCP.⁹ Os documentos essenciais devem ser arquivados e mantidos num *dossier* do estudo, tanto ao nível do Centro de Ensaio ou Investigador (*Investigator Site File* ou ISF), como ao nível do Promotor ou do seu representante (Trial Master File ou TMF).

Os TMFs devem ser estabelecidos no início do estudo e são constituídos por documentos gerados antes, durante e após a fase clínica do estudo. No decorrer do estudo, os documentos constituintes do TMF devem ser atualizados, com novas versões do protocolo, consentimento informado ou outros documentos, bem como com os documentos que vão sendo recolhidos ao longo das visitas de monitorização.⁹

De uma forma geral, o TMF é constituído por:

1. Índice
2. Informação do promotor e representante legal
3. Lista de contactos
4. Protocolo e Adendas
5. Informação do medicamento experimental (se aplicável)
6. Documentos regulamentares da equipa de investigação: *Curriculum Vitae* (CV) e certificados
7. Consentimento Informado e Adendas
8. Documentos regulamentares da Autoridade Competente: submissões e aprovações
9. Documentos regulamentares da Comissão de Ética: Submissões e Aprovações
10. Registos do estudo (*study logs*)
11. CRF

12. Informação de Segurança: Eventos Adversos Graves (SAEs, do inglês *Serious Adverse Events*) e Gravidezes
13. Correspondência: *emails*, cartas, *newsletters*
14. Financiamento e Contratos
15. Monitorização: relatórios das visitas, plano de monitorização, desvios ao protocolo

Uma das atividades desempenhadas na NOVA CRU ao longo do estágio foi a organização e atualização de TMFs. Esta atividade, para além de promover o contacto com todos os documentos essenciais dos estudos, também possibilitou a perceção das correspondências entre o Promotor ou o seu representante e as autoridades éticas e regulamentares, desde a submissão do pedido inicial até ao fim do estudo.

No que diz respeito aos documentos regulamentares, os que devem estar obrigatoriamente no TMF são:

- Requerimento do pedido inicial (CEIC e INFARMED)
- Pedidos e respostas de informações complementares no âmbito do pedido inicial (CEIC e INFARMED)
- Aprovação do pedido inicial (CEIC e INFARMED)
- Notificação do envio do contrato financeiro com o Centro de Ensaio para a CEIC, quando aplicável. Se o contrato assinado for enviado juntamente com o pedido inicial, esta notificação não é aplicável
- Notificação de início de ensaio clínico (CEIC)
- Requerimentos de pedido de alterações substanciais (CEIC e INFARMED)
- Pedidos e respostas de informações complementares no âmbito dos pedidos de alterações substanciais (CEIC e INFARMED)
- Aprovações das alterações substanciais (CEIC e INFARMED)
- Ofícios de atualizações de seguros e respetivas respostas, se aplicável (CEIC)
- Notificação de encerramento do recrutamento (CEIC)
- Notificação de fim do ensaio (CEIC e INFARMED)
- Requerimento e relatório final do estudo (CEIC e INFARMED)
- Resposta ao envio do relatório final do estudo (CEIC e INFARMED).

3.1.2.2. Preparação de *dossiers* de estudo

Para além da organização e atualização de TMFs, o Monitor é também responsável pela elaboração do ISF e do *dossier* da farmácia (PF, do inglês *Pharmacy File*), que são entregues, na Visita de Início, ao Investigador Principal. A manutenção do ISF e do PF, apesar de ser realizada de forma mais direta pela equipa de investigação no Centro de Ensaio, é também responsabilidade do Monitor, que em cada Visita de Monitorização deve confirmar que os mesmos estão completos e atualizados.

O ISF é constituído por:

1. Índice
2. Lista de Contactos
3. Protocolo e Adendas
4. Informação do medicamento experimental (se aplicável)
5. Documentos regulamentares da equipa de investigação: *Curriculum Vitae* (CV) e certificados
6. Consentimento Informado e Adendas, incluindo os formulários assinados pelos Participantes
7. Documentos regulamentares da Autoridade Competente: submissões e aprovações
8. Documentos regulamentares da Comissão de Ética: Submissões e Aprovações
9. Registos do estudo (*study logs*)
10. CRF
11. Informação de Segurança: SAEs e Gravidezes
12. Laboratório
13. Correspondência: *emails*, cartas, *newsletters*
14. Financiamento e Contratos

O PF é constituído por:

1. Índice
2. Lista de contactos
3. Registo de visitas da farmácia
4. Registo de delegação de funções

5. Correspondência: *emails*, cartas, *newsletters*
6. Documentos do estudo: protocolo e brochura do investigador
7. Aprovações da Autoridade Competente
8. Aprovações da Comissão de Ética
9. CV e certificados dos farmacêuticos
10. Contratos
11. IVRS/IWRS (*Interactive Voice/Web Response System*)
12. Medicamento experimental: certificado de análises, rótulos e outras informações
13. Recibos de envio de medicação (se aplicável)
14. Fornecimento e devolução do medicamento experimental (se aplicável)
15. *Drug Accountability Log*
16. Documentação da destruição do medicamento experimental (se aplicável)
17. Registo de monitorização da temperatura
18. Procedimentos de manuseamento do medicamento experimental

Durante o estágio, foram preparados os *dossiers* dos estudos NC_6, NC_12, NC_13, NC_14 e NC_15 e elaborados os índices, de acordo com os *templates* da NOVA CRU. A preparação dos *dossiers* do estudo NC_15 coincidiu com a preparação da SIV desse estudo e será descrita mais pormenorizadamente na secção 3.1.2.5. deste relatório.

3.1.2.3. Elaboração de Plano de Monitorização

Previamente ao início do estudo, o Promotor deve desenvolver um plano de monitorização. Este plano deve descrever a estratégias de monitorização do estudo, definir as responsabilidades de todas as entidades envolvidas e estabelecer diretrizes para a condução das visitas de monitorização e realização das respetivas tarefas, de forma a garantir a proteção dos Participantes do estudo e a integridade dos dados.⁹

No âmbito do estágio curricular, foi desenvolvido o plano de monitorização do estudo NC_11, constituído pelos seguintes tópicos:

- **Capa** do plano de monitorização, com o título e o número do protocolo, a fase do estudo e o Número EudraCT.
- **Histórico de revisões:** tabela com o número da versão e respetiva data e um resumo de revisões ao plano de monitorização.
- **Informação geral:** apresentação do título, da hipótese de investigação e do Promotor do estudo.
- **Introdução e objetivos** do plano de monitorização.
- **Plano de comunicação** das atividades de monitorização: apresentação dos contactos do estudo e indicação do prazo para envio de relatórios das visitas e de cartas de *follow-up* para o Promotor e para o Investigador Principal, respetivamente.
- **Documentos fonte:** definição de documentos fonte e das responsabilidades do Investigador Principal para a sua manutenção. Identificação dos processos chave do estudo, sobre os quais vai incidir a monitorização.
- **Dossiers do Estudo:** identificação dos documentos que devem constar no ISF, cuja gestão é da responsabilidade do Investigador Principal e que vão ser revistos pelo Monitor, durante as visitas de monitorização.
- **Gestão de dados:** indicação de que os dados dos Participantes devem ser registados no CRF, que deve estar o mais completo possível, previamente a cada visita de monitorização.
- **Source Data Verification (SDV):** definição da extensão de SDV para aquele estudo e indicação de como serão geridas as discrepâncias.
- **Monitorização da Segurança:** descrição de como a ocorrência de AEs e SAEs deve ser registada, reportada e monitorizada.
- **Visitas ao Centro de Ensaio:** indicação do número previsto e do tipo de visitas a cada Centro de Ensaio e descrição das atividades a ser realizadas em cada visita.
- **Recrutamento de Participantes:** indicação de como o recrutamento de Participantes vai ser registado e monitorizado.
- **Gestão do medicamento experimental:** resumo das atividades relacionadas com o circuito do medicamento experimental e

descrição de como as mesmas devem ser registadas e monitorizadas.

- **Desvios ao Protocolo:** descrição de como serão registados e geridos os possíveis desvios ao protocolo do estudo.
- **Nome e assinatura** do(s) autor(es) e revisor(es) do plano de monitorização, com as respetivas datas de elaboração e revisão do plano.

3.1.2.4. Procedimentos Gerais das Visitas aos Centros de Ensaio

Antes da visita:

O primeiro passo é agendar a visita com o Centro de Ensaio e avisar o Promotor do estudo da data da visita. De seguida, deve preparar-se a visita, revendo o relatório e a carta de seguimento (ou *follow-up*) da visita anterior (quando aplicável). As perguntas que constam no relatório da visita (a ser enviado posteriormente ao Promotor) podem servir como lista de verificação para os procedimentos a ser realizados. Por fim, confirma-se a realização da visita, enviando um *email* e carta de confirmação para o Centro de Ensaio alguns dias antes da visita, confirmando as informações acerca da data e hora, dos procedimentos e da duração estimada da visita.

Durante a visita:

Os procedimentos a serem realizados durante uma visita ao Centro de Ensaio variam de estudo para estudo e consoante o tipo de visita. Na monitorização existem 3 tipos de visita:

- Visita de início (SIV, do inglês *Site Initiation Visit*)
- Visita(s) de monitorização (MOV, do inglês *MOonitoring Visit*)
- Visita de encerramento (COV, do inglês *Close-Out Visit*)

De uma forma resumida:

- Numa SIV é apresentado o protocolo do estudo, sendo esclarecidas quaisquer dúvidas e assinados os registos de treino e de delegação de funções (*training log* e *delegation log*).
- Nas MOV, por norma, são revistos os consentimentos informados assinados, os documentos contidos no ISF e no PF (se aplicável) e a ocorrência e reporte de AEs. No que diz respeito aos consentimentos informados, é importante confirmar se os mesmos têm as assinaturas do Médico Investigador e do Participante, se as datas de assinatura do Investigador e do Participante são coincidentes e se a versão do consentimento é a mais atualizada. Outro procedimento comum numa MOV é o SDV, que consiste na comparação da informação presente nos documentos fonte e nos CRF.
- Nas COV, é assegurado que toda a documentação do estudo está completa e atualizada e que todas as atividades relacionadas com o estudo foram devidamente registadas e reportadas, de acordo com o protocolo de estudo, as GCP e os requisitos regulamentares aplicáveis. É ainda importante confirmar que não há assuntos pendentes e que a base de dados está completa e pode ser fechada.

Após a visita:

Após cada visita ao Centro de Ensaio, os documentos recolhidos durante a mesma devem ser arquivados no TMF. Para o Centro de Ensaio, devem ser enviados um *email* e uma carta de *follow-up*, com o resumo da visita e os assuntos pendentes que deverão ser resolvidos com a maior brevidade possível. O relatório da visita deve, também, ser preenchido e enviado ao Promotor. Este relatório contém uma descrição mais pormenorizada dos procedimentos realizados na visita, permitindo ao Promotor tomar conhecimento do *status* do estudo naquele Centro de Ensaio e dos assuntos e *queries* (questões ou discrepâncias nos dados) que possam ter ficado pendentes.

3.1.2.5. Visitas ao Centro de Ensaio realizadas no âmbito do estágio curricular

Ao longo do estágio, foi possível preparar e fazer o seguimento de várias visitas a alguns Centros de Ensaio. No entanto, o acompanhamento *in loco* da equipa de monitorização da NOVA CRU apenas foi possível em algumas visitas realizadas nos Centros Clínicos da área de Lisboa. Assim, foram acompanhadas duas COV, uma MOV e uma pré-COV durante o decorrer do estágio curricular. A tabela 6 resume as atividades, relacionadas com as visitas aos Centros de Ensaio, realizadas durante este estágio.

As tarefas relacionadas com as visitas ao Centro de Ensaio, bem como as restantes atividades desenvolvidas ao longo do estágio, foram distribuídas pela equipa *core* da NOVA CRU e pelas estagiárias. Por este motivo, houve visitas aos Centros de Ensaio cuja preparação foi efetuada no âmbito do estágio, mas o seu seguimento não (ou vice-versa). Assim, as células da tabela 6 que se encontram em branco correspondem a atividades que não houve oportunidade de realizar no âmbito do estágio.

Tabela 6 - Atividades, relacionadas com as visitas aos Centros de Ensaio, realizadas durante o estágio curricular.

Visita	Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação	Seguimento	Realização da visita (Sim/Não)
1	NC_1	MOV	Coimbra	- Analisar pendentes da visita anterior - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação	- Escrever carta e <i>email</i> de <i>follow-up</i> - Arquivar documentos recolhidos na visita no TMF	Não
2	NC_2	COV	Lisboa	- Preparar ISF e PF completos - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação		Sim
3	NC_3	COV	Lisboa			Sim
4	NC_3	COV	Lisboa		- Escrever notificação de encerramento de Centro de Ensaio	Não
5	NC_9	COV	Lisboa		- Escrever notificação de encerramento de Centro de Ensaio	Não
6	NC_4	MOV	Lisboa	- Escrever carta e <i>email</i> de confirmação - Imprimir documentos em falta desde a última MOV - Produzir uma lista de <i>queries</i> e páginas do eCRF para assinar e fechar	- Arquivar documentos recolhidos na visita no TMF - Escrever carta e <i>email</i> de <i>follow-up</i> - Preencher relatório da visita	Sim

Visita	Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação	Seguimento	Realização da visita (Sim/Não)
7	NC_4	MOV	Guimarães	<ul style="list-style-type: none"> - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação - Imprimir documentos em falta desde a última MOV - Produzir uma lista de <i>queries</i> e páginas do eCRF para assinar e fechar 	<ul style="list-style-type: none"> - Arquivar documentos recolhidos na visita no TMF - Escrever carta e <i>email</i> de <i>follow-up</i> 	Não
8	NC_3	COV	Porto	<ul style="list-style-type: none"> - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação - Imprimir documentos em falta desde a última MOV 	<ul style="list-style-type: none"> - Arquivar documentos recolhidos na visita no TMF 	Não
9	NC_7	COV remota	Viseu	<ul style="list-style-type: none"> - Escrever <i>email</i> de confirmação - Preparar ISF e PF digitais completos 		Não
10	NC_3	COV	Almada	<ul style="list-style-type: none"> - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação - Imprimir documentos em falta desde a última MOV 		Não
11	NC_7	Pré-COV	Lisboa	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmar dados do IMP <i>accountability log</i> - Imprimir documentos em falta 	<ul style="list-style-type: none"> - Escrever NTFs para justificar a falta de documentos 	Sim
12	NC_1	MOV	Porto	<ul style="list-style-type: none"> - Imprimir questionários e formulários de consentimento informado - Imprimir documentos em falta - Escrever carta e <i>email</i> de confirmação 		Não

Visita	Estudo	Tipo de visita	Cidade	Preparação	Seguimento	Realização da visita (Sim/Não)
13	NC_2	COV	Porto	- Escrever <i>email</i> de confirmação - Escrever NTFs		Não
14	NC_2	COV	Coimbra	- Escrever <i>email</i> de confirmação - Escrever NTFs		Não
15	NC_1	MOV	Coimbra	- Analisar pendentes e <i>queries</i> da visita anterior - Imprimir documentos em falta - Escrever <i>email</i> e carta de confirmação		Não
16	NC_15	SIV	Lisboa	- Preparar apresentação da SIV - Preparar <i>dossiers</i> do estudo		Não

MOV: MOnitoring Visit; TMF: Trial Master File; COV: Close-Out Visit; ISF: Investigator Site File; PF: Pharmacy File; eCRF: electronic Case Report Form; IMP: Investigational Medicinal Product; NTF: Note-to-file; SIV: Site Initiation Visit.

Visitas de Início

Apesar de não ter sido possível acompanhar nenhuma SIV no âmbito da monitorização de estudos, foi realizada a preparação de uma, como apresentado na última linha da tabela 6.

Os *dossiers* do estudo, ISF e PF, foram elaborados de acordo com os índices apresentados na secção 3.1.2.2. deste relatório, para serem entregues ao Investigador Principal durante a SIV. Os documentos disponíveis foram arquivados nos separadores adequados dos *dossiers* e foram desenvolvidos os seguintes documentos do estudo:

- **Listas de contactos:** Neste documento, são apresentados os contactos e informações (nome, organização, morada, *email* e contacto telefónico) das principais pessoas de contacto no estudo: Promotor, Investigador Principal, Monitor, Gestor de Projeto, entre outros.
- **Registo de visitas:** Este documento regista as visitas do Monitor ao Centro de Ensaio, sendo recolhidas as seguintes informações: data, tipo de visita (SIV, MOV ou COV), nome e assinatura do Monitor, nome e assinatura do membro da equipa de investigação no Centro de Ensaio que acompanhou a visita.
- **Registo de delegação de funções e responsabilidades:** Este documento regista as funções e responsabilidades de cada membro da equipa de investigação no Centro de Ensaio, bem como o período temporal em que essas responsabilidades foram exercidas.
- **Registo de treino:** Neste documento, são registadas e descritas as sessões de treino realizadas ao longo do estudo e as respetivas datas.
- **Registo de *accountability* da medicação do estudo:** Este documento é parte integrante do PF e regista as informações de receção, dispensa e retorno da medicação do estudo, discriminando o número de *kit*, a dose, e as quantidades de medicação recebidas e devolvidas por cada Participante. Este documento é útil para calcular a *compliance* dos Participantes.

- **Registo de *screening* de Participantes:** Neste documento são registados todos os *screenings* realizados no âmbito do estudo, sendo indicado se os Participantes cumprem os critérios de elegibilidade e podem entrar no estudo ou se, pelo contrário, não são elegíveis e por que motivo.
- **Registo de identificação de Participantes:** Este documento é exclusivo do ISF e não sai do Centro de Ensaio, isto é, não é digitalizado durante as MOV para posterior arquivo no TMF. Nele é feita a ligação entre o número do Participante no estudo e a sua identificação pessoal (nome e número de processo clínico).

Para além da elaboração dos *dossiers* do estudo, foi preparada uma apresentação da SIV, em formato *powerpoint*. A apresentação baseou-se no protocolo de estudo e os tópicos abordados na mesma foram os seguintes:

- Base lógica do estudo e informação geral do medicamento experimental.
- Objetivos e duração estimada do estudo.
- Critérios de elegibilidade, procedimentos de recrutamento e prazo estimado para cumprir o recrutamento planeado.
- Procedimentos principais do estudo.
- Procedimentos laboratoriais.
- Procedimentos da farmácia.
- Definições de segurança, incluindo a definição de AE e SAE e a explicação dos procedimentos de reporte de eventos.
- Procedimentos de recolha e registo de dados.
- Considerações gerais para uma condução ética do estudo.

Visitas de Monitorização

Durante o período de estágio, foi possível acompanhar uma MOV do estudo NC_4, ao Hospital Santa Maria, em Lisboa, cuja preparação e seguimento estão descritos na linha 6 da tabela 6.

A primeira fase da visita decorreu na farmácia, onde foi revisto o PF, foi realizada a contagem da medicação e o cálculo da *compliance* e foram confirmados o envio, a receção, a prescrição, a dispensa e a devolução de medicação. Neste estudo, a dispensa da medicação era efetuada através de uma plataforma de IWRS, que consiste num sistema de resposta interativa via *web* usado habitualmente nos ensaios clínicos para randomizar participantes e gerir o aprovisionamento da medicação do estudo. No que diz respeito aos registos da farmácia, foi confirmado se o código de *kit* dado na folha de IWRS correspondia ao código presente no frasco devolvido e ao código escrito na folha de dispensa e devolução do medicamento de estudo. De forma semelhante, foi confirmado se o código dos lotes no recibo de envio de medicação correspondia ao código escrito no registo de receção de medicação. Relativamente ao cálculo da *compliance* do Participante, o mesmo foi efetuado da seguinte forma:

1. Contar os comprimidos devolvidos.
2. Subtrair o número de comprimidos prescritos pelo número de comprimidos devolvidos (para saber o número de comprimidos tomados).
3. De acordo com o regime terapêutico, calcular o número de comprimidos que o Participante devia ter tomado naquele período, multiplicando os dias pelo número de comprimidos por dia.
4. Dividir o valor calculado no ponto 2 pelo valor calculado no ponto 3 e multiplicar por 100, de forma a obter a percentagem de *compliance* do Participante.

Neste estudo, a percentagem de SDV definida era de 100%. Por este motivo, foi realizada a comparação de todos os dados presentes nos documentos fonte e de todos os dados inseridos no CRF, para todos os Participantes.

O ISF foi revisto, tendo sido identificados os documentos em falta, nomeadamente CVs e certificados GCP da equipa de investigação. À medida que o ISF ia sendo revisto, o relatório da visita ia sendo preenchido com as informações adequadas. Desta forma, assegurou-se que todos os pontos do relatório da visita relativos ao ISF foram abordados.

Antes de sair do Centro de Ensaio, o Monitor deve assinar e datar o registo de visitas. Todos os documentos alterados desde a visita anterior devem ser fotocopiados ou digitalizados, para posterior arquivo no TMF.

Visitas de Encerramento

No decorrer do estágio curricular, foi possível acompanhar duas COVs, uma ao Hospital de Curry Cabral e outra ao Hospital de São Francisco Xavier, dos estudos NC_2 e NC_3, respetivamente. Apesar dos procedimentos das duas COVs serem semelhantes, uma delas foi menos complexa, uma vez que naquele Centro de Ensaio não tinha sido recrutado nenhum Participante. Das duas experiências, resultaram algumas ideias-chave do que é importante numa COV:

- Assegurar que todos os documentos estão presentes nos *dossiers* da farmácia e do Investigador.
- Fotocopiar ou digitalizar todos os documentos assinados e arquivados durante a COV, para arquivar no TMF.
- Quando um separador de um *dossier* estiver vazio ou quando faltar algum documento ou assinatura, escrever um *Note-to-file* (NTF) a justificar as inconformidades.
- Fazer a contagem da medicação do estudo (se aplicável) e confirmar que está concordante com o IMP *accountability log*.
- Fechar a base de dados, após resolução de todos os pendentes.
- Relembrar o Investigador Principal da necessidade de manutenção de toda a documentação do estudo durante os 25 anos seguintes à COV (colocar etiquetas nos *dossiers*, com essa informação).

Para além destas duas COV, foi possível acompanhar uma pré-COV ao Hospital Egas Moniz, em Lisboa. O objetivo desta visita foi analisar os assuntos pendentes do estudo, de forma a encaminhar a equipa de investigação na sua resolução, permitindo o posterior encerramento do centro, através de uma COV. Neste estudo, havia quatro formulários de consentimento informado. Na visita, foram revistos todos os formulários de consentimento informado de todos os Participantes, confirmando que as versões mais atualizadas dos mesmos

estavam devidamente preenchidas, assinadas e datadas, tanto pelo Investigador como pelo Participante. O ISF foi também revisto na totalidade. No fim da visita, o Coordenador do Estudo foi informado dos documentos e assinaturas que estavam em falta. No seguimento da visita, foram escritos NTFs para justificar a ausência de documentos que não foi possível obter. A realização desta visita permitiu uma identificação precoce das tarefas que estavam pendentes e que necessitavam de ser executadas para o encerramento do centro. Assim, foi possível, tanto para a equipa de investigação no Centro de Ensaio como para a equipa de monitorização, preparar com mais calma e assertividade a visita de encerramento “oficial”.

3.1.2.6. Pagamentos aos Centros de Ensaio

Uma das atividades desempenhadas durante o estágio curricular foi o preenchimento de um ficheiro *excel* que organizava os pagamentos a efetuar aos Centros de Ensaio do estudo NC_4. Neste ficheiro, na primeira folha, estava a informação dos valores monetários correspondentes a cada procedimento do estudo. As folhas seguintes estavam divididas por Centros de Ensaio que, no caso deste estudo, eram três. Cada folha estava organizada por Participante e por semanas de tratamento, tendo cada semana uma lista dos procedimentos a realizar, de acordo com o protocolo de estudo. Para cada Participante, era confirmada, no eCRF, a realização de cada procedimento. De seguida, se o procedimento tivesse sido realizado, a respetiva linha com a descrição do mesmo e o valor monetário era mantida. Se, pelo contrário, o procedimento não tivesse sido realizado por aquele Participante, a linha do *excel* era apagada. O valor total a ser pago a cada Centro de Ensaio era calculado automaticamente pelo ficheiro *excel*, de acordo com o número de Participantes recrutados e os procedimentos realizados. Por fim, esta informação era enviada ao Promotor do estudo, que procedia aos pagamentos aos Centros de Ensaio.

Este ficheiro, ao longo do estudo, é atualizado, à medida que novos Participantes são recrutados e novas visitas são realizadas. Por este motivo, o ficheiro estava organizado com base num código de cores, para evidenciar os

pagamentos que já tinham sido efetuados aos Centros de Ensaio pelo Promotor.

3.1.3. Coordenação de estudos clínicos

3.1.3.1. Circuito dos estudos clínicos no CHLO

No primeiro dia de estágio com a equipa de coordenação de estudos clínicos do CHLO, foi apresentado o circuito dos estudos clínicos, desde o convite ao Centro de Ensaio por parte do Promotor até ao seu encerramento, de forma a obter uma visão geral das atividades desempenhadas em cada fase.

Este percurso começa com o envio de um acordo de confidencialidade (CDA) pelo Promotor para o Centro de Ensaio, para o Investigador Principal ou o responsável pela Investigação Clínica assinar. Após assinatura do CDA, é enviado um questionário de exequibilidade para o Centro de Ensaio que, depois de preenchido, é devolvido ao Promotor. Neste questionário, são abordadas as condições do centro, a experiência da equipa de investigação, a existência ou não de apoio por parte da coordenação e o número estimado de doentes a recrutar. Com base nas respostas aos questionários de exequibilidade, o Promotor decide se o estudo vai ou não ser realizado nos centros pré-selecionados. Caso haja uma decisão favorável, pode haver ainda uma visita de qualificação, na qual são avaliadas as condições do Centro de Ensaio para receber aquele estudo e confirmadas as respostas dadas no questionário de exequibilidade. Segue-se o processo de submissão do estudo às autoridades éticas e regulamentares. No caso de um ensaio clínico ou de um estudo clínico com intervenção de dispositivo médico, o mesmo é submetido à CEIC e ao INFARMED. Para esta submissão à CEIC e ao INFARMED, a equipa de coordenação do CHLO desenvolve alguns documentos, delegando os procedimentos que não estão ao seu alcance, à equipa *core* da NOVA CRU. Após aprovação da CEIC e do INFARMED, o estudo é submetido ao CA do Hospital. Nos restantes estudos, a submissão é feita diretamente à CES e ao CA do Hospital. Após aprovação do estudo, é realizada a Visita de Início, onde o Centro de Ensaio é ativado e pode começar a recrutar. A figura 4 esquematiza este processo.

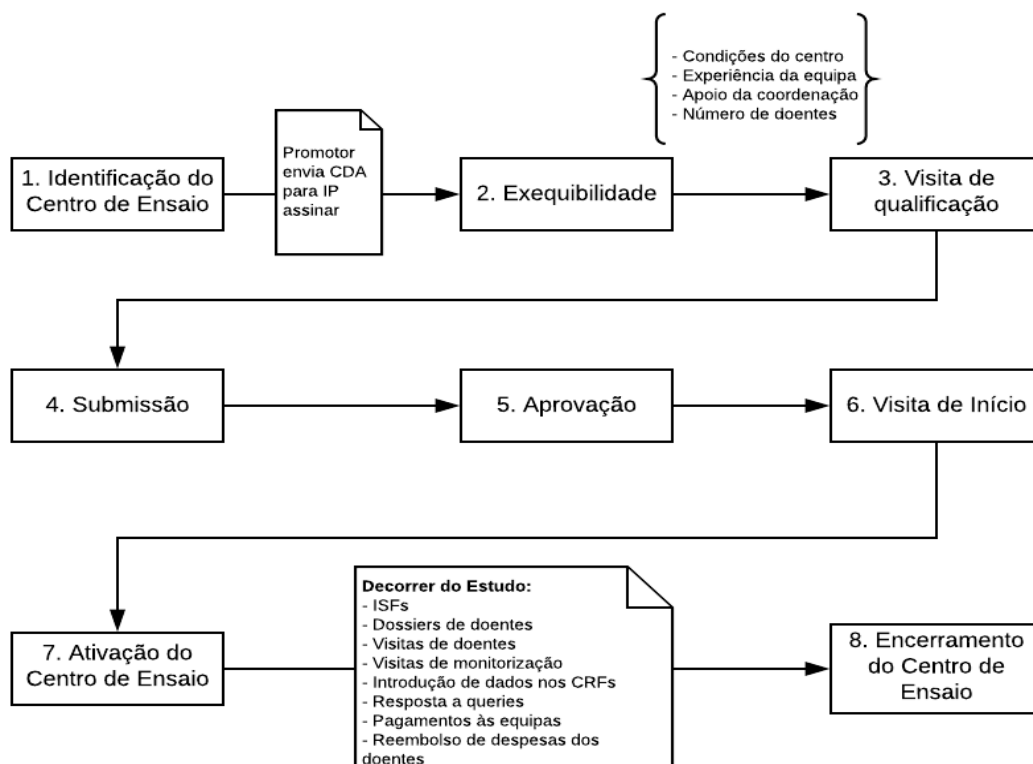


Figura 4 - Circuito dos estudos clínicos no CHLO.

CDA: Acordo de confidencialidade; IP: Investigador Principal; ISF: Investigator Site File; CRF: Case Report Form.

De realçar que o apoio da coordenação no CHLO, no processo de submissão dos estudos varia consoante o seu Promotor. Se for um ECII, a coordenação apoia o processo todo, desde a avaliação e desenvolvimento de documentos à submissão às autoridades éticas e regulamentares. Se for um estudo da iniciativa da indústria, a coordenação apenas recolhe os CVs e as assinaturas nos documentos enviados pela indústria, sendo responsabilidade do Promotor a submissão às autoridades.

Durante o período de contacto com a equipa de coordenação do CHLO, a maioria das atividades desempenhadas esteve relacionada com o decorrer de cada estudo, isto é, organização de ISFs e *dossiers* de doentes, inserção de dados e resposta a *queries* nos CRFs e acompanhamento de visitas de Participantes e de monitorização.

3.1.3.2. Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso

3.1.3.2.1. Reunião semanal do Departamento de Investigação Clínica (DIC)

Semanalmente, a equipa de coordenação do CHLO reúne para confirmar o ponto de situação dos estudos que decorrem em cada hospital, assim como para planear o apoio a cada equipa e para debater eventuais problemas de cada estudo. Além disso, nestas reuniões, são definidas abordagens de organização e gestão de tempo, sendo importante organizar um calendário e definir os dias da semana em que cada membro está destinado a determinado serviço ou estudo.

Relativamente à implementação e acompanhamento dos estudos, os tópicos normalmente abordados são o estado do recrutamento, o preenchimento de CRFs, o reporte de SAEs, os assuntos pendentes a necessitar de seguimento e o estado do ressarcimento de despesas dos doentes.

Para além destes assuntos transversais, ao longo das reuniões do Departamento de Investigação Clínica (DIC), foram debatidos, pontualmente, temas mais específicos que, do ponto de vista do estágio curricular, também foram interessantes e permitiram um conhecimento mais alargado do trabalho e decisões de um Coordenador de Estudos.

Outro assunto interessante relativo à Equipa de Coordenação é a participação dos Coordenadores de Estudo nas reuniões de investigadores (em inglês, *Investigator Meetings*). Esta decisão depende da complexidade do ensaio, dos serviços que envolve, da dificuldade dos procedimentos e da experiência que a equipa de investigação tem em estudos anteriores. O Coordenador de Estudos deve ter estes fatores em consideração antes de decidir participar numa reunião de investigadores. A participação numa reunião de investigadores implica a ausência do Coordenador de Estudos no hospital durante uns dias. Por este motivo, é essencial ter uma boa capacidade de organização para assegurar que, apesar da sua ausência, as tarefas do Coordenador de Estudos são realizadas nos prazos estipulados e o decorrer dos estudos não é prejudicado.

3.1.3.2.2. Organização e atualização de bases de dados

No CHLO, a informação sobre os estudos, a sua logística interna e os seus Participantes está organizada em várias bases de dados. Os estudos clínicos a decorrer no CHLO estão organizados em quatro bases de dados diferentes, de acordo com as fases do estudo: exequibilidade, submissão, aprovação e recrutamento. Cada uma destas bases de dados tem um código de cores, em que os estudos a vermelho não avançaram para a fase seguinte, os que estão a branco estão em fase de avaliação e os coloridos a verde avançaram no circuito, sendo encontrada a sua informação já na base de dados correspondente ao processo seguinte. A divisão dos estudos por bases de dados diferentes é útil para, por um lado, não ter uma base de dados demasiado complexa e, por outro lado, para ter noção do tempo que se “gasta” em cada fase do estudo, as razões pelas quais os estudos não avançam no circuito e o *status* de cada estudo a decorrer no CHLO.

A consulta e atualização frequente destas bases de dados, quando é recebida uma nova exequibilidade ou quando um novo estudo é submetido ou aprovado, permite uma uniformização da informação e é fundamental para todos os membros da equipa de coordenação do CHLO terem acesso ao *status* mais correto e atual de cada estudo, apesar de estarem divididos por três pontos físicos distintos.

No âmbito do estágio curricular, foi atualizada uma vez a base dos estudos aprovados. Desta forma, foi inserida a informação dos estudos que foram aprovados pelo CA desde a última atualização da base de dados. Para cada estudo, estava presente a seguinte informação:

- *Status* (Aguarda SIV; Recrutamento; Seguimento)
- Pagamentos à Equipa (Sim/Não)
- Data de aprovação do CA
- Unidade do CHLO em que decorre
- Serviço clínico
- Nome do Investigador Principal

- Tipo de Estudo (Sem intervenção; Ensaio Clínico; Estudo com Intervenção com Dispositivo Médico)
- Número EudraCT
- Código do Estudo
- Nome do Estudo
- Link do Estudo
- Área Terapêutica
- Aleatorizado (Sim/Não)
- Multicêntrico (Sim/Não)
- Iniciativa do Estudo (Investigador/Indústria)
- Promotor
- Fase
- Apoio da coordenação (Sim/Não)
- Número de Participantes contratados
- Distribuição de verbas.

Outra base de dados que foi sendo atualizada regularmente ao longo deste estágio foi a base do recrutamento. Cada linha nessa base de dados corresponde a um Participante recrutado e consiste na seguinte informação:

- Código do estudo
- Área terapêutica
- Nome do Investigador Principal
- Número do Participante no estudo
- Nome do Participante
- Número de processo clínico do Participante
- Data de assinatura do consentimento informado
- Contacto telefónico do Participante (opcional).

3.1.3.2.3. Pagamentos às equipas e Reembolso de despesas aos Participantes

Para além das bases de dados referidas no tópico anterior, para os estudos em que são efetuados pagamentos às equipas de investigação, há ainda uma base de dados que organiza a informação relativa a estes pagamentos. Nessa base

de dados, estão definidas as percentagens de distribuição de receita pelos intervenientes, com base no estipulado no acordo financeiro do estudo. É também na base de dados dos pagamentos que ficam registados os códigos de fatura e guia de receita, a data de envio de formulário para os serviços financeiros e a data de processamento do pagamento.

Durante o estágio, foi processado um pedido de distribuição de verbas à equipa de investigação do estudo CHLO_9. Antes de preencher o formulário, foram confirmadas, com o Investigador Principal do estudo, as percentagens de distribuição de receita pela sua equipa de investigação. De seguida, foi inserido o valor da fatura na base de dados de pagamentos daquele estudo, de forma a serem calculados os valores correspondentes a cada “beneficiário”. Por fim, foi preenchido o formulário de pagamento com o código da fatura e da guia de receita, o nome dos membros da equipa de investigação e o valor a ser distribuído a cada um. O formulário foi enviado, por *email*, para os serviços financeiros do CHLO.

Para além do processamento do pagamento às equipas, o Coordenador de Estudos procede também ao reembolso de despesas aos Participantes. Por norma, aquando de uma visita, o Participante leva consigo os recibos das despesas para entregar ao Coordenador de Estudos. Este anonimiza os recibos, quando necessário, e reencaminha-os para o Promotor, através do Monitor ou através de uma plataforma eletrónica como, por exemplo, a *greenphire*. O Promotor analisa os recibos e emite um documento com o valor a pagar ao Centro de Ensaio. O Coordenador de Estudos envia este documento do Promotor aos serviços financeiros do CHLO. O CHLO emite uma fatura e o Promotor efetua o pagamento. De seguida, o Coordenador de Estudos envia os recibos com o NIF do Participante para o secretariado do Conselho de Administração, para que o CHLO proceda ao reembolso das despesas ao Participante.

No âmbito do estágio, foi realizada a parte inicial deste processo de reembolso de despesas, isto é, o envio dos recibos dos Participantes ao Promotor através da plataforma *greenphire*, para o estudo CHLO_21.

3.1.3.3. Acompanhamento do recrutamento

No que diz respeito ao recrutamento de Participantes, o papel do Coordenador de Estudos é acompanhar o Investigador Principal neste processo, ajudando a pré-identificar doentes e dando o apoio necessário na realização de *screenings*. É importante ter um registo de todos os *screenings* realizados para, caso haja uma taxa de recrutamento baixa, se perceberem as razões. Por um lado, um Centro de Ensaio pode ter um recrutamento baixo por não ter muitos *screenings* realizados. Por outro lado, um Centro de Ensaio pode ter muitos *screenings* realizados e ainda assim ter um recrutamento baixo. Neste caso, a percentagem de *screenings failures* é elevada, devido aos critérios de elegibilidade serem muito restritos. Se a equipa de investigação se aperceber, por exemplo, que é sempre o mesmo critério a falhar, o Centro de Ensaio pode propor ao Promotor um ajuste nos critérios de elegibilidade.

Durante o período de estágio em contacto com a equipa de coordenação do CHLO, foi possível fazer o acompanhamento do recrutamento de diversos estudos, quer através das reuniões semanais do DIC, quer na participação de algumas reuniões de Serviço.

3.1.3.4. Preparação de documentos para submissão de estudo

De uma forma semelhante à apresentada na secção 3.1.1.3 deste relatório, no âmbito da submissão de um estudo observacional da iniciativa do investigador (estudo CHLO_3) ao CA e à CES do CHLO, foram desenvolvidos os seguintes documentos:

- **Sinopse do Estudo:** foi utilizado o modelo do CHLO para escrever a sinopse do estudo em português, tendo por base o protocolo do estudo enviado pelo promotor, em inglês.
- **Consentimento Informado:** foi adaptada a versão original do consentimento informado enviada pelo promotor para o modelo do CHLO.

- **Requerimentos de pedido de autorização e de parecer** de estudo clínico, dirigidos, respetivamente, à presidência do CA e à da CES.
- **Declaração das condições do centro:** neste documento, foram identificados os serviços envolvidos na realização do estudo e descritos os recursos humanos e os equipamentos necessários disponíveis no Centro de Ensaio para assegurar a realização do estudo.
- **Termo de responsabilidade do Investigador Principal:** documento assinado pelo Investigador Principal, onde o mesmo se compromete a conduzir o estudo de acordo com as GCP e os requisitos regulamentares aplicáveis.
- **Declaração do Diretor de Serviço:** neste documento, o Diretor do serviço onde o estudo é conduzido declara estar de acordo com a realização do estudo naquele serviço, mencionando os membros que constituem a equipa de investigação e as suas funções.

3.1.3.5. Organização de ISFs e *dossiers* de doentes

Ao longo do estágio com a equipa de coordenação do CHLO, foram organizados e atualizados vários *dossiers* de doentes. A atualização de *dossiers* de doentes coincidia, geralmente, com as visitas de cada Participante, uma vez que, após as mesmas, era necessário arquivar os documentos preenchidos, os processos clínicos, os resultados laboratoriais e os exames complementares que tinham sido realizados durante a visita. Adicionalmente a esta organização contínua dos *dossiers* de doentes, que ocorria sobretudo nos estudos com intervenção, havia uma organização mais pontual nos estudos observacionais. Como o acompanhamento do Coordenador de Estudos não é tão regular neste tipo de estudos, pontualmente, era necessário reservar um pouco de tempo para organizar os seus *dossiers*, detetar algum documento que pudesse estar em falta (como, por exemplo, formulários de consentimentos informados em branco) ou assinalar os documentos que precisavam de ser assinados. Também quando era implementada uma nova versão de algum documento, a mesma era arquivada no ISF. No caso de uma nova versão do consentimento informado, o Coordenador de Estudos retira os formulários da

versão anterior que estão por preencher e imprime os da nova versão. Por norma, o número de formulários a imprimir corresponde ao número de Participantes já recrutados (pois, apesar de já terem assinado a versão anterior, têm de assinar também a nova versão), acrescido de uma margem de segurança, para estarem formulários disponíveis para o recrutamento de novos Participantes.

Outro exemplo de organização pontual de *dossiers* de estudo foi o desenvolvimento, após a SIV do estudo CHLO_17, de alguns documentos para arquivar no ISF e nos *dossiers* de doente. Estes documentos tinham o intuito de facilitar o processo de *screening* ou a recolha de informação durante as visitas dos Participantes. O primeiro documento consistia numa listagem de todos os critérios de inclusão e exclusão onde, para cada critério, era assinalada com uma cruz a coluna do “Sim” ou a do “Não”, de acordo com as características do Participante. No fim do preenchimento desta tabela, para o Participante ser incluído no estudo, todos os critérios de inclusão teriam de estar assinalados como “Sim” e todos os de exclusão como “Não”. Este documento foi desenvolvido com base no protocolo do estudo para facilitar o processo de *screening* de Participantes e para simplificar o registo da razão para o Participante não ser incluído, no caso de um *screening failure*. Outros documentos desenvolvidos para este estudo foram as folhas para registo da medicação concomitante e dos AEs. Ambos os documentos foram desenvolvidos com base nos *templates* da *Global Health Network*. A folha da medicação concomitante registava a seguinte informação: a) Número do Participante; b) Medicação; c) Dose; d) Frequência de toma por dia; e) Modo de administração; f) Data de início; g) Data de fim; h) Indicação terapêutica. A folha de registo dos AEs registava a seguinte informação: a) Número do Participante; b) Evento adverso; c) Gravidade; d) Severidade; e) Relação com o medicamento experimental (Não relacionado, Possível, Provável ou Relacionado); f) Data e hora de início; g) Data e hora de fim; h) Iniciais do Investigador e data; i) Comentários.

3.1.3.6. Visitas de Participantes

Uma das principais funções dos Coordenadores de Estudos é acompanhar as visitas dos Participantes ao Centro de Ensaio, no âmbito dos estudos. Os procedimentos a ser realizados variam de visita para visita e de estudo para estudo. No entanto, de uma forma geral, dois a três dias antes da visita, a mesma deve ser preparada, confirmando no protocolo de estudos que procedimentos vão ser realizados. Esta preparação prévia é importante para vários detalhes. Por exemplo, se for necessário enviar amostras biológicas congeladas, o envio de gelo seco deve ser agendado até dois dias antes da visita.

No dia da visita, antes de o(a) Participante chegar, há algumas atividades que são realizadas, para assegurar que tudo decorre de acordo com o protocolo:

- Imprimir algum documento necessário para a visita e que possa estar em falta no *dossier* do doente (por exemplo, a folha dos sinais vitais ou a folha de dispensa da medicação).
- Completar os cabeçalhos dos documentos a serem preenchidos durante a visita com o ID do(a) Participante, o número da visita e a data.
- Colocar o ID do(a) Participante nos tubos de colheita de amostras biológicas e organizá-los de acordo com a ordem de recolha (se aplicável).

Quando o(a) Participante chega ao Centro de Ensaio, o primeiro passo é efetivar a consulta na secretaria do serviço. De seguida, realizam-se os procedimentos da visita, sendo o coordenador de estudos responsável por:

- Assistir à consulta, lembrando, se necessário, o Médico Investigador da informação que deve estar presente no processo clínico, segundo o protocolo do estudo.
- Verificar o diário do doente e fazer a contagem da medicação devolvida (se aplicável).
- Acompanhar o(a) Participante nos procedimentos da visita, como por exemplo, a recolha de sangue ou a realização de um eletrocardiograma (ECG).

- Levar as amostras biológicas ao laboratório, para serem processadas.
- Receber os recibos das despesas do(a) Participante, para posteriormente proceder ao seu reembolso.

Após a conclusão da visita, são inseridos os dados resultantes da mesma no CRF. Caso tenha havido recolha de amostras e as mesmas tenham de ser enviadas para um laboratório central para análise, deve-se agendar a recolha das amostras com a transportadora.

Na tabela 7, são apresentadas as visitas de Participantes acompanhadas durante o estágio curricular, com indicação do estudo clínico e do tipo de visita e uma breve descrição dos procedimentos realizados na visita, nos quais o Coordenador de Estudos está envolvido. As visitas estão divididas em quatro tipos:

- **Screening:** Nesta visita, é apresentado o consentimento informado ao Participante e é confirmada a elegibilidade do mesmo.
- **Baseline:** Também denominada “Visita 0”, marca o início da participação no estudo clínico.
- **Acompanhamento:** Este grupo inclui todas as visitas do Participante ao Centro de Ensaio desde a *baseline* ao fim do estudo clínico.
- **Fim de Estudo:** Esta visita marca o fim da participação no estudo clínico e o início da fase de *follow-up*.

Tabela 7 - Visitas de Participantes acompanhadas durante o estágio curricular e procedimentos realizados durante as mesmas.

Visita	Estudo	Tipo de visita	Procedimentos
1	CHLO_1	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Verificação do diário do doente e contagem da medicação devolvida - Acompanhamento ao ECG - Gestão de amostras biológicas - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF

Visita	Estudo	Tipo de visita	Procedimentos
2	CHLO_2	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Verificação do diário do doente e contagem da medicação devolvida - Gestão de amostras biológicas - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
3	CHLO_4	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Verificação do diário do doente e contagem da medicação devolvida - Gestão de amostras biológicas - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
4	CHLO_5	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
5	CHLO_10	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Revisão do diário do doente - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
6	CHLO_12	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão de amostras biológicas - Acompanhamento ao ECG
7	CHLO_5	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
8	CHLO_13	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão de amostras biológicas - Contagem da medicação devolvida - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
9	CHLO_5	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
10	CHLO_12	<i>Screening</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Consentimento Informado - Gestão de amostras biológicas - Acompanhamento ao ECG - Inserção de dados no eCRF
11	CHLO_12	<i>Baseline</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
12	CHLO_5	Acompanhamento	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão de amostras biológicas - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
13	CHLO_15	Fim de Estudo	<ul style="list-style-type: none"> - Gestão de amostras biológicas - Contagem da medicação devolvida - Acompanhamento ao ECG - Inserção de dados no eCRF

Visita	Estudo	Tipo de visita	Procedimentos
14	CHLO_5	Acompanhamento	- Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
15	CHLO_19	Acompanhamento	- Gestão de amostras biológicas - Acompanhamento ao Hospital Dia para cateterização para receber a medicação do estudo - Dispensa de medicação - Inserção de dados no eCRF
16	CHLO_20	<i>Baseline</i>	- Acompanhamento a exame (colonoscopia) - Gestão de amostras biológicas
17	CHLO_23	Acompanhamento	- Gestão de amostras biológicas - Dispensa de medicação

eCRF: Electronic Case Report Form; ECG: Eletrocardiograma.

3.1.3.7. Inserção de dados no eCRF e resolução de *queries*

Os CRFs são documentos impressos ou eletrónicos desenvolvidos para registar todas as informações dos Participantes exigidas pelo protocolo a serem reportadas ao Promotor do estudo.⁹ A equipa de investigação no Centro de Ensaio regista os dados de cada Participante, recolhidos ao longo da sua participação no estudo clínico, no CRF, permitindo ao Promotor o acompanhamento constante da informação clínica do estudo. Apesar de os CRFs em papel serem ainda amplamente utilizados, os CRFs eletrónicos (eCRFs) têm vindo a aumentar a sua popularidade devido às suas vantagens, como, por exemplo, qualidade de dados aprimorada, gestão remota de discrepâncias e bloqueio mais rápido da base de dados.²⁹

No CHLO, a maioria dos estudos tinha CRFs eletrónicos e uma das funções desempenhadas no âmbito do estágio foi a inserção dos dados provenientes dos documentos fonte nos eCRFs. Os documentos fonte são documentos, dados e registos originais ou cópias certificadas que contêm informação relativa a achados clínicos, observações ou outras atividades de um estudo clínico. Estes documentos permitem a reconstrução e avaliação do estudo clínico. Exemplos de documentos fonte incluem diários clínicos, registos de dispensa de medicação, diários de doentes, notas de laboratório e resultados de exames complementares de diagnóstico.⁹

Normalmente, logo após cada visita de Participante, eram inseridos os dados da mesma no eCRF. Por vezes, ao preencher os eCRFs, surgiam questões relacionadas com falta de informação no processo clínico. Nesse caso, antes de inserir os dados na plataforma, eram esclarecidas as dúvidas com o Investigador Principal, que escrevia uma adenda ao processo clínico, com a informação acrescentada.

O preenchimento de eCRFs não era realizado apenas no fim de uma visita de Participante. Por vezes, os estudos mais complexos exigiam o investimento de mais tempo na inserção de dados nos sistemas eletrónicos. Exemplos destes casos são os estudos CHLO_6 e CHLO_23 que, por se tratar de estudos com doentes internados, tinham muitas linhas de medicação concomitante a ser inseridas. Para facilitar a inserção de dados nos eCRFs destes estudos, foram desenvolvidas folhas *excel* para organizar a informação relativa à medicação concomitante de cada Participante, com os seguintes pontos a ser preenchidos (que correspondiam à informação pedida pelo eCRF): a) medicação; b) data de início; c) hora de início; d) data de fim; e) hora de fim; f) posologia (número de vezes e quantidade de medicação); g) modo de administração; e h) indicação terapêutica. Após preenchimento dos sete primeiros pontos, através da consulta dos registos clínicos de administração de medicação, era confirmada a indicação terapêutica com o Investigador Principal, de forma a saber se a toma daquela medicação estava relacionada com a história clínica do Participante ou com a ocorrência de AEs.

Após inserção de dados nos eCRFs, podem surgir *queries* nos formulários. Como referido anteriormente, as *queries* são questões/discrepâncias nos dados, que precisam de ser devidamente esclarecidas. As *queries* podem ser geradas automaticamente pelo sistema (por exemplo, um valor fora dos limites admitidos) ou ser colocadas pelo Promotor ou pela equipa de monitorização do estudo. As *queries* devem ser respondidas pela equipa de investigação no Centro de Ensaio, com a maior brevidade possível. Por este motivo, é importante o Coordenador de Estudos aceder regularmente aos sistemas, independentemente da existência ou não de visitas de Participantes, de forma a resolver as *queries* que possam ter sido levantadas.

3.1.3.8. Gestão de amostras biológicas

Geralmente, a gestão de amostras biológicas num estudo coincide com as visitas dos Participantes. Como referido anteriormente, previamente à visita, deve ser consultado o protocolo e o manual de laboratório (quando aplicável) e confirmar se é necessário agendar o envio de gelo seco (no caso de ser necessário enviar amostras congeladas para o laboratório central). No dia da visita, identificam-se os tubos de ensaio e restantes materiais com o número do Participante. Dependendo dos testes que é necessário realizar na visita, pode ser necessário ordenar os tubos de recolha de sangue de acordo com o estipulado no protocolo e no manual de laboratório. Por norma, quando há uma ordem definida, a mesma está descrita nos documentos do estudo e pode ser facilmente cumprida através das cores dos tubos de colheita. Após a recolha de amostras do Participante, as mesmas devem ser levadas ao laboratório do hospital, para serem processadas. De seguida, deve-se agendar a recolha das amostras com a transportadora, nos casos em que há envio de amostras para o laboratório central. Após o processamento das amostras pelo laboratório local, o Coordenador de estudos é informado pelo técnico de laboratório de que as mesmas podem ser levantadas. As amostras que têm de ser enviadas congeladas devem ser armazenadas no congelador até à transportadora chegar com o gelo seco, onde são depois colocadas para o envio. Para as amostras enviadas à temperatura ambiente, os kits incluem, para além do saco de envio, um saco com gel (onde é preciso adicionar água fria) para envolver os tubos e impedir que os mesmos se danifiquem. Por fim, são preparadas as caixas de envio de amostras para o laboratório central, através da colagem das etiquetas do remetente e do destinatário, e acomodadas as amostras dentro das caixas.

3.1.3.9. Reporte de SAEs

Um evento adverso é considerado grave, ou seja, um SAE, quando:⁹

- Requer ou prolonga a hospitalização do Participante.
- É considerado uma ameaça à vida.
- Provoca a morte do Participante.

- Resulta em incapacidade significativa ou duradoura.
- Resulta em sofrimento ou morte fetal ou numa anomalia congênita.

Os SAEs devem ser reportados pelo Investigador ao Promotor imediatamente, isto é, no prazo máximo de 24h a contar desde o momento em que o Investigador toma conhecimento da ocorrência do evento.^{7,9}

No âmbito do estágio curricular, foram preenchidos dois relatórios de SAE, para serem enviados ao Promotor do estudo. Os relatórios continham os seguintes dados: informação sobre o Participante e o Investigador Principal do estudo; informação sobre o medicamento do estudo e da medicação concomitante (nome genérico, frequência e dose, modo de administração, indicação terapêutica e data e hora de interrupção do medicamento, quando aplicável); a data e hora de ocorrência do evento; a data de tomada de conhecimento da ocorrência do evento por parte do Investigador Principal; a descrição completa do evento, incluindo o motivo pelo qual foi considerado grave, a avaliação do Investigador quanto à severidade do mesmo e à possível relação com o medicamento experimental; o resultado final do evento e a data e hora de resolução do mesmo, se aplicável.

A severidade do AE, um dos dados referidos nos relatórios de SAE, refere-se à intensidade do evento e é uma classificação distinta da gravidade. Os critérios comuns de terminologia para eventos adversos (CTCAE) classificam os AEs em cinco graus, de acordo com a sua severidade:³⁰

- Grau 1: Evento ligeiro; evento assintomático ou com sintomas ligeiros, sem necessidade de intervenção.
- Grau 2: Evento moderado; intervenção mínima, local ou não invasiva indicada.
- Grau 3: Evento severo; evento clinicamente significativo, mas não imediatamente fatal.
- Grau 4: Evento potencialmente fatal, com necessidade de intervenção urgente.
- Grau 5: Morte relacionada com o AE.

3.1.3.10. Visitas de monitorização

Para além das visitas de Participantes ao Centro de Ensaio, o Coordenador de Estudos acompanha também as visitas dos representantes do Promotor ao Centro de Ensaio, dando-lhes o apoio logístico e os documentos necessários.

Após aprovação do estudo no Centro de Ensaio, é agendada uma SIV, na qual o Monitor promove o treino relativo ao protocolo de estudo à equipa de investigação do respetivo Centro de Ensaio. Por norma, nestas visitas, está presente o Investigador Principal e pelo menos um representante de cada função. No final de cada SIV, o Centro de Ensaio é considerado ativo e pode começar a recrutar Participantes.

Ao longo do estudo, as MOV decorrem de forma a assegurar que o mesmo é conduzido de acordo com o protocolo, as GCP e a regulamentação aplicável, conforme referido anteriormente. As MOV podem ser:

- presenciais, nas quais o Monitor se desloca ao Centro de Ensaio para rever os documentos fonte.
- ou remotas, quando é solicitada informação, via chamadas telefónicas ou teleconferências, por exemplo, sobre o estado do recrutamento, a ocorrência de AEs, as dificuldades experienciadas e outros assuntos.

Antes de cada visita de monitorização, o Coordenador de Estudos deve assegurar que os CRFs estão completos e sem *queries* pendentes e confirmar que os assuntos pendentes da visita anterior foram resolvidos e que todos os AEs foram corretamente notificados e documentados.

3.1.3.11. Visitas de monitorização acompanhadas durante o estágio curricular

No âmbito do estágio curricular, foram acompanhadas duas SIVs, duas MOVs presenciais e uma MOV remota.

A primeira SIV foi de um estudo observacional de Dermatologia (estudo CHLO_17) e a segunda foi de um ensaio clínico de Gastroenterologia (estudo

CHLO_18), ambas decorridas no Hospital Egas Moniz. Nas SIVs, foram apresentados os protocolos dos estudos, entregues os *dossiers* do investigador e dos doentes e preenchidos e assinados os registos de treino e delegação de funções. Na segunda SIV foi também entregue o *dossier* da farmácia e os kits e manual de laboratório. Nestas visitas, houve oportunidade de colocação de dúvidas por parte da equipa de investigação no Centro de Ensaio e respetivo esclarecimento das mesmas por parte dos Monitores.

A primeira MOV presencial decorreu no Hospital de São Francisco Xavier e foi de um ensaio clínico de Medicina III (estudo CHLO_22). Esta MOV coincidiu com uma mudança na equipa de coordenação do CHLO. Por este motivo, a Monitora do estudo, para além de realizar os procedimentos da visita em si (rever os *dossiers* do estudo e o CRF), deu uma sessão de treino no estudo à Coordenadora substituta, à qual foi possível assistir no âmbito do estágio curricular.

A segunda MOV presencial foi de um ensaio clínico de Neurologia (estudo CHLO_6), no Hospital Egas Moniz. Enquanto a Monitora revia os *dossiers* dos doentes e o ISF, foram inseridos alguns dados em falta no eCRF, para possibilitar a execução do SDV.

Por fim, a MOV remota foi realizada por chamada telefónica e foi referente a um estudo observacional de Infeciologia (estudo CHLO_14), no Hospital Egas Moniz. Nesta MOV, foi solicitado ao Coordenador de Estudos que confirmasse que os consentimentos informados estavam corretamente assinados e datados pelos Médicos Investigadores e pelos Participantes e que o processo de obtenção de consentimento estava devidamente descrito nos processos clínicos. Adicionalmente, foram discutidos alguns dados em falta no eCRF e a necessidade de arquivar no ISF uma nova versão de um documento, que seria enviada para o Centro de Ensaio.

As atividades relacionadas com cada visita de monitorização não terminam com o fim da visita em si. As cartas de seguimento enviadas pelo Monitor à equipa de investigação no Centro de Ensaio indicam os assuntos e tarefas que ficaram pendentes. Desta forma, o Coordenador de Estudos, após cada visita de monitorização, pode ter de recolher assinaturas e/ou documentos em falta,

inserir dados no CRF, auxiliar o Investigador Principal na elaboração de adendas aos processos clínicos, entre outras tarefas.

3.1.4. Desenvolvimento de SOPs

As SOPs são instruções escritas detalhadas que definem, para cada tarefa, “quem”, “quando”, “onde”, “porquê” e “como”, uniformizando a execução de uma função específica dentro de determinada instituição.⁹ As SOPs devem ser claras e explícitas e ter uma linguagem simples e objetiva, de forma a evitar a dupla interpretação do que está escrito e minimizar a ocorrência de erros na concretização da atividade.³¹

Como referido anteriormente, aquando do processo de implementação do SGQ da NOVA CRU, foram desenvolvidas duas SOPs. A estrutura destas consistia nos seguintes tópicos:

- **Objetivos:** Descrição dos objetivos e do “porquê” do desenvolvimento da SOP.
- **Âmbito:** Definição de “quando” a SOP deve ser utilizada e a “quem” a mesma se aplica.
- **Abreviações e definições:** Elucidação do significado dos acrónimos utilizados na SOP.
- **Responsabilidades:** Inclui todas as funções listadas na secção de Procedimentos, esclarecendo para cada uma a sua responsabilidade nas atividades principais.
- **Procedimentos:** Sequência lógica de ações necessárias para executar uma tarefa, constituída por diversos passos numerados.
- **Referências:** Documentos necessários, ou cuja consulta é útil, para completar a tarefa.
- **Documentos associados:** Documentos de apoio ou de controlo que ajudam a aplicar a SOP.
- **Histórico de revisões:** Registo das alterações significativas à SOP, discriminando a versão, a data, as alterações efetuadas e a pessoa responsável por essas alterações.

A primeira SOP descrevia todo o processo de gestão de um estudo clínico por parte da equipa de monitorização da NOVA CRU. A secção de Procedimentos desta SOP incluía os processos:

1. Planeamento: Preparação de documentos
2. Implementação e Controlo: SIV
3. Implementação e Controlo: MOVs presenciais
4. Implementação e Controlo: Monitorização remota
5. Implementação e Controlo: COV

Como documentos associados desta SOP, foram desenvolvidos os *templates* do plano de monitorização, dos diversos registos do estudo e dos relatórios das visitas, os índices do ISF e do PF e um formulário de registo dos consentimentos informados verificados nas MOV. Foram também desenvolvidas instruções de trabalho para a apresentação da SIV, as atividades de cada MOV e as atividades da COV.

A segunda SOP descrevia o processo de aleatorização/randomização e ocultação/*blinding* do tratamento num ensaio clínico. A secção de Procedimentos era constituída pelos seguintes processos:

1. Planeamento: Desenho e Documentação do Método de Randomização
2. Planeamento: *Blinding*
3. Planeamento: *Unblinding*
4. Implementação: Randomização de Participantes
5. Controlo: Gestão de Problemas na Alocação do Tratamento.

As cinco instruções de trabalho desenvolvidas para esta SOP abordavam os seguintes temas: métodos de randomização, documentação do sistema, preparação do protocolo de randomização, circunstâncias de *unblinding* e procedimentos de desocultação a aplicar em situação de emergência. Foram também desenvolvidos, como documentos de controlo, os *templates* dos seguintes documentos: relatório de teste do sistema, solicitação de *unblinding*, registo de *unblinding* solicitado, registo de *unblinding* acidental e registo de desvios ao protocolo de randomização.

4. Avaliação e gestão do risco no estágio

Um risco é definido como uma condição ou evento incerto que pode afetar um projeto. Os riscos resultam de uma ampla variedade de fontes, incluindo (mas não limitado a) incerteza financeira, responsabilidades legais, erros de gestão estratégica, acidentes e desastres naturais. Alguns riscos podem ter uma influência positiva no projeto sendo, nesse caso, considerados oportunidades.^{32,33}

A gestão de riscos num projeto é um processo que inclui a identificação, avaliação e mitigação de riscos. A primeira fase deste processo inclui criar uma lista de potenciais riscos para o projeto, tendo em consideração o seu contexto. Após a identificação dos potenciais riscos, cada um destes deve ser avaliado de acordo com a sua probabilidade de ocorrência e com a sua severidade (isto é, o impacto que tem no projeto).^{32,33} Por fim, estando os riscos identificados e avaliados, é importante desenvolver uma estratégia de mitigação, de forma a reduzir o impacto de um evento inesperado. Os riscos podem ser mitigados de diversas formas:³²

- **Evasão de risco:** desenvolvimento de uma estratégia alternativa que tem uma probabilidade mais elevada de sucesso.
- **Partilha de risco:** parceria com outras pessoas ou organizações para partilhar a responsabilidade pelas atividades de risco.
- **Redução de risco:** investimento de fundos para reduzir o risco num projeto. Pode incluir a contratação de um especialista para rever os planos técnicos ou a atribuição de atividades de alto risco ao pessoal mais qualificado.
- **Transferência de risco:** método de redução de risco que transfere o risco do projeto para outra parte. Um exemplo é a aquisição de um seguro que cubra determinado risco.

A avaliação e gestão do risco no estágio foi um exercício interessante que permitiu uma reflexão mais profunda acerca do estágio, das instituições de acolhimento, das atividades desempenhadas, dos riscos inerentes e de possíveis estratégias para contornar e superar estes riscos.

A classificação da probabilidade e da severidade de cada risco foi efetuada com base numa matriz de 4x4, apresentada na figura 5. A multiplicação da probabilidade e da severidade resulta numa pontuação correspondente ao nível do risco. Quanto mais elevado for este valor, mais preocupantes são as possíveis consequências do risco, existindo, por este motivo, uma maior necessidade de desenvolver uma estratégia de mitigação eficiente para o mesmo. A tabela 8 apresenta os riscos identificados no estágio curricular, a sua probabilidade e severidade e, quando aplicável, uma estratégia de mitigação para os mesmos. Os riscos identificados foram divididos em quatro categorias:

- Características das Tarefas
- Infraestruturas e Recursos
- Comunicação e Relações Humanas
- Externo ao Estágio.

		SEVERIDADE			
		Baixa (1)	Média (2)	Elevada (3)	Muito elevada (4)
PROBABILIDADE	Raro (1)	1 <i>Minor</i>	2 <i>Minor</i>	3 <i>Minor</i>	4 Moderado
	Improvável (2)	2 <i>Minor</i>	4 Moderado	6 Moderado	8 Moderado
	Possível (3)	3 <i>Minor</i>	6 Moderado	9 Moderado	12 <i>Major</i>
	Provável (4)	4 Moderado	8 Moderado	12 <i>Major</i>	16 <i>Major</i>

Figura 5 - Matriz de gestão de risco 4x4 utilizada para classificar os riscos no estágio identificados.

Tabela 8 - Riscos identificados no estágio curricular, organizados em categorias e classificados de acordo com a sua probabilidade e severidade.

Categoria	Risco	Probabilidade (1-4)	Severidade (1-4)	Pontuação	Estratégia(s) de mitigação
Características das Tarefas	1. Perda de continuidade de tarefas	3	3	9	Rever continuamente as atividades realizadas nas diferentes secções do estágio.
	2. Constante adaptação a novos projetos	3	2	6	Organização e gestão de tempo.
	3. Não cumprir na totalidade o plano de atividades de estágio proposto	2	2	4	Analisar, ao longo do estágio, as atividades que vão sendo desenvolvidas, para poder utilizar o tempo de estágio remanescente para executar tarefas menos realizadas até ao momento.
	4. Obtenção de uma visão geral da Gestão da Investigação Clínica	3	-	-	-
Infraestruturas e Recursos	5. Atraso na execução de tarefas	1	2	2	Organização e gestão de tempo: calendarização das tarefas, com objetivos diários a cumprir.
	6. Perda de continuidade na execução de tarefas	1	2	2	Otimização da execução das tarefas.
	7. Impossibilidade de acompanhar visitas de monitorização fora da área geográfica de Lisboa	4	2	8	Preparar e fazer o seguimento das visitas fora da área geográfica de Lisboa.

Categoria	Risco	Probabilidade (1-4)	Severidade (1-4)	Pontuação	Estratégia(s) de mitigação
Comunicação e Relações Humanas	8. Constante adaptação a novas pessoas	4	2	8	Promoção de um bom ambiente de trabalho Assertividade e clareza na comunicação com as pessoas envolvidas no projeto.
	9. Contacto regular com pessoas com diferentes contextos (pessoal e profissional) e funções no projeto	4	2	8	Assertividade e clareza na comunicação com as pessoas envolvidas no projeto. Desenvolvimento de empatia.
Externo ao Estágio	10. Limitação no tempo de contacto com as atividades do estágio presencial, devido a um contexto de pandemia.	2	4	8	Adaptação da realidade do estágio de acordo com o contexto imposto. Atribuição de novas tarefas, que possam ser realizadas à distância e que permitam cumprir as horas de estágio estipuladas.

Ao analisar a tabela 8, é possível observar que os riscos identificados no estágio são, de acordo com a matriz de gestão de risco apresentada na figura 5, maioritariamente riscos moderados, havendo dois riscos *minor* e nenhum risco *major*.

O primeiro risco apresentado (“Perda de continuidade de tarefas”) está relacionado com a grande diversidade de atividades desenvolvidas no estágio, o que poderia levar a uma perda de continuidade durante as transições do estágio na sede da NOVA CRU para o estágio no CHLO, ou vice-versa. Este risco acabou por só se aplicar ao primeiro semestre do estágio, uma vez que, durante o segundo semestre, o estágio decorria nos dois locais durante a mesma semana.

O segundo risco (“Constante adaptação a novos projetos”) pode ser considerado tanto negativo como positivo. Por um lado, a necessidade de adaptação regular a novos projetos e/ou estudos impossibilita o conhecimento aprofundado de cada um desses projetos. Por outro lado, a oportunidade de colaborar em projetos distintos, cada um com as suas características específicas, permite a obtenção de uma visão mais abrangente e diversa dos projetos de Investigação Clínica. De qualquer forma, uma boa organização e gestão do tempo disponível possibilita a obtenção do conhecimento necessário, ainda que superficial, para desempenhar as funções atribuídas em cada projeto.

O terceiro risco identificado (“Não cumprir na totalidade o plano de atividades de estágio proposto”) está relacionado com a extensão do plano de atividades, que é composto por várias tarefas organizadas por diferentes grupos. Apesar de o plano ter sido adaptado ao tempo de estágio disponível, não podendo ser considerado demasiado ambicioso, o mesmo não ser cumprido na totalidade é uma possibilidade, uma vez que a realização de tarefas ao longo do estágio vai depender das oportunidades existentes em cada momento.

O último risco da primeira categoria (“Obtenção de uma visão geral da Gestão da Investigação Clínica”) com a polivalência deste estágio, que inclui tarefas de monitorização e de coordenação de estudos clínicos, proporcionando, por isso, uma visão ampla de como é gerida a Investigação Clínica. Este é considerado

um risco positivo, isto é, uma oportunidade, não sendo, por esse motivo, apresentada nenhuma estratégia de mitigação para o mesmo.

Os primeiros dois riscos da segunda categoria, quinto e sexto riscos apresentados na tabela, são os dois riscos *minor* identificados no estágio. Estes estão relacionados com eventuais falhas nas infraestruturas ou recursos como, por exemplo, uma falha no servidor ou impossibilidade momentânea de ligação à *internet*. Estas falhas podem levar a um atraso ou uma quebra na execução de determinada tarefa que, apesar de não serem riscos muito graves, devem ser mitigados para que a realização das tarefas não seja prejudicada.

O sétimo risco (“Impossibilidade de acompanhar visitas de monitorização fora da área geográfica de Lisboa”) está inserido na categoria de infraestruturas e recursos e pode ser mitigado através da preparação e seguimento das visitas impossibilitadas de acompanhar devido à sua localização geográfica. Ao preparar e fazer o seguimento dessas visitas, é possível acompanhar o estudo e ter noção dos procedimentos realizados em cada visita, ainda que não se acompanhe a mesma *in loco*.

Os dois riscos integrados na terceira categoria estão mais relacionados com a secção de coordenação de estudos, apesar de também poderem ser aplicados à monitorização. À semelhança do segundo risco, também estes podem ser interpretados como riscos positivos, uma vez que o contacto e a adaptação a pessoas com contextos diversos estimulam o desenvolvimento de *soft skills*, fomentando, assim, o próprio progresso pessoal e profissional. Desta forma, as estratégias de mitigação apresentadas ambicionam mitigar não os riscos em si, mas as consequências negativas que os mesmos podem ter.

Por fim, o último risco apresentado na tabela 8, ao contrário dos restantes riscos, não foi identificado previamente ao estágio, tendo sido adicionado devido ao contexto de pandemia imposto pela Covid-19. Este risco, apesar de não ter uma probabilidade muito elevada, pode trazer consequências graves para o projeto, exigindo, por isso, estratégias de mitigação eficientes. Desta forma, a limitação do tempo de estágio no terreno requer uma reformulação do mesmo, com atribuição de tarefas possíveis de realizar à distância.

5. Discussão

Devido à sua natureza complexa, a Investigação Clínica requer inúmeras estruturas e recursos de apoio, essenciais para a concretização eficiente da mesma. O Mestrado em Gestão da Investigação Clínica tem o objetivo de formar recursos humanos qualificados para exercer a Investigação Clínica nos diversos locais onde a mesma decorre. A escolha de realização de um estágio curricular, como componente final deste Mestrado, prende-se com a necessidade de aplicar, na prática, os conhecimentos teóricos adquiridos durante a componente letiva do mesmo e de contactar com o ambiente real de trabalho vivido nesta área. Tanto os conhecimentos teóricos apreendidos como a própria metodologia de ensino do Mestrado, que incentivou a aprendizagem autónoma e o trabalho em equipa, promoveram uma boa adaptação ao contexto de estágio e contribuíram para o sucesso das atividades realizadas.

No que diz respeito à instituição de acolhimento, como referido anteriormente neste relatório, as CTUs são centros de competência multidisciplinar que reúnem os especialistas necessários para o desenho, condução, análise e publicação de estudos clínicos, dando apoio maioritariamente a estudos de iniciativa académica.^{1,2} Na sede da NOVA CRU, todos os estudos abordados durante o estágio são da iniciativa do investigador, como apresentado na tabela 2 deste relatório. Por outro lado, a parte do estágio realizada no CHLO permitiu que o contacto não ficasse limitado aos ECII, tendo havido oportunidade de abordar também estudos da iniciativa da indústria.

A inclusão, neste relatório, de um tópico sobre os ECII e o apoio das CTUs na implementação e condução dos mesmos permitiu um conhecimento mais alargado dos desafios e tendências deste tipo de estudos e da importância que instituições como a NOVA CRU ganham no sucesso da investigação académica, quer a nível nacional quer a nível internacional. Apesar de, em Portugal, os ECII assumirem ainda uma expressão reduzida, o envolvimento de uma rede europeia, a ECRIN, e de uma rede nacional, a PtCRIN, parece ser o “pontapé de saída” para fomentar a investigação académica e a cooperação internacional, aumentando assim a qualidade científica e a relevância dos ECII em Portugal.⁴ Lado a lado com este aumento esperado da importância dos

ECII, estarão as instituições integrantes da PtCRIN, nas quais se insere a NOVA CRU. Assim, a oportunidade de estagiar nesta CTU e contactar com o ambiente de Investigação Clínica num meio académico é uma excelente forma de iniciar um percurso profissional nesta área.

Relativamente à estrutura do estágio curricular, o plano de atividades proposto foi muito completo, abrangendo tarefas de *start-up*, monitorização e coordenação de estudos clínicos. A divisão do estágio em dois pontos físicos distintos – escritório (sede da NOVA CRU) e hospital (CHLO) – revelou ser uma mais-valia para perceber duas realidades opostas, mas que se complementam no contexto da Investigação Clínica. Para além de ter promovido uma melhor compreensão do papel que cada interveniente desempenha na Gestão da Investigação Clínica, esta divisão do estágio em monitorização e coordenação de estudos permitiu o desenvolvimento de empatia.

A capacidade de se colocar no lugar do outro e “sentir” as suas emoções, desafios e dificuldades ajuda a compreender o seu comportamento e decisões em determinada circunstância, possibilitando a adaptação da própria reação às atitudes do próximo e promovendo um ambiente saudável, equilibrado e tranquilo. A empatia é essencial tanto a nível pessoal como a nível profissional e, neste último, é importante em qualquer fase do percurso, devendo estar sempre presente, quer seja num estágio, num primeiro emprego ou no topo da carreira. No caso prático deste estágio curricular, o período no CHLO permitiu que, aquando da execução de funções de monitorização na sede da NOVA CRU, tivessem sido recordados o ritmo agitado que se vive num hospital e os imprevistos que podem ocorrer todos os dias nesse contexto. Desta forma, a atitude tomada face a, por exemplo, uma ausência de resposta a um *email* ou um atraso na realização de determinada tarefa por parte do Coordenador de Estudos é uma reação mais ponderada e ajustada, resultante da empatia desenvolvida. De um modo semelhante, ter desempenhado funções de monitorização na sede da NOVA CRU possibilitou a perceção dos desafios e pressões a que o Monitor está sujeito. Assim, nos momentos de desempenhar funções de coordenação, esta noção do “outro lado” estimula uma definição de prioridades para cada semana mais justa e equilibrada para todos os

intervenientes. No caso concreto de uma visita de monitorização ao Centro de Ensaio, ao ter plena consciência dos prazos a cumprir, da pressão exercida pelo Promotor e do tempo limite que o Monitor tem para realizar a visita, o Coordenador de Estudos organiza o seu calendário de forma a ter os *dossiers* do estudo organizados e os dados para verificação o mais completos possível.

O contexto de pandemia provocado pela Covid-19 resultou num desafio acrescido para o estágio curricular e para o cumprimento do plano de atividades proposto, tendo levado inclusivamente à suspensão do estágio por um período aproximado de um mês. Apesar de o estágio ter sido retomado em regime *home-based*, o fluxo de atividades não foi tão fluído e a autonomia na realização de tarefas, alcançada nos meses anteriores, acabou por ser prejudicada, uma vez que, em casa, não era possível aceder aos documentos arquivados no servidor da NOVA CRU. Esta dificuldade foi contornada através da atribuição de tarefas que não exigiam acesso regular ao servidor, nomeadamente o desenvolvimento de SOPs e dos respetivos documentos associados. A pandemia veio, assim, pôr à prova a capacidade de superação de toda a equipa da NOVA CRU que, face a esta adversidade, teve de se reorganizar e encontrar a solução mais vantajosa para todos. Do ponto de vista do estágio, a escolha de completar as horas em falta em regime *home-based* foi a mais sensata, tendo em conta o estado de emergência que era vivido em Portugal no momento da decisão e a incerteza de quando o mesmo poderia ser levantado. A limitação do acesso ao servidor, referida anteriormente, tornou-se numa oportunidade de dedicação de um maior número de horas de estágio (do que o previsto) a uma atividade tão enriquecedora como foi o desenvolvimento de SOPs.

Apesar de as SOPs terem sido abordadas num contexto teórico no Mestrado e de inclusivamente terem sido desenvolvidas nas aulas teórico-práticas, a elaboração, num contexto de estágio curricular, de documentos oficiais, que farão parte do SGQ da instituição de acolhimento, foi uma oportunidade única. A existência destes documentos numa instituição é um passo na direção do sucesso e da qualidade da sua atividade, uma vez que os mesmos definem responsabilidades e descrevem pormenorizadamente procedimentos, assegurando o cumprimento das normas GCP e da legislação em vigor.³¹ A

preparação destas SOPs não implica somente uma explicação do que se deve fazer em determinada situação. Deve, sim, ser uma descrição de tal forma detalhada que qualquer pessoa que leia o documento fique totalmente esclarecida dos passos que deve seguir, para que determinada tarefa seja realizada de forma harmonizada por todos os membros da equipa. O desenvolvimento da primeira SOP, referente à gestão de estudos clínicos pela equipa de monitorização, foi um bom exercício para consolidar várias tarefas desenvolvidas ao longo do estágio. Por outro lado, a elaboração da segunda SOP, relativa aos processos de aleatorização e ocultação do tratamento num ensaio clínico, revelou-se particularmente desafiante, uma vez que correspondia a atividades não abordadas ao longo do estágio, tendo exigido uma pesquisa teórica mais aprofundada para compensar a falta de conhecimento prático.

A avaliação e gestão do risco no estágio foi um exercício realizado numa das últimas Unidades Curriculares do Mestrado, tendo sido posteriormente sugerida a inclusão deste tema no relatório de estágio. Como referido anteriormente, este exercício possibilitou uma reflexão profunda do estágio curricular, do plano de atividades proposto e das instituições de acolhimento. Identificar os riscos inerentes ao estágio, numa fase embrionária do mesmo, permitiu uma preparação mais completa para o que podia vir a acontecer e estimulou a implementação das estratégias de mitigação consideradas para cada risco.

Por fim, é de realçar a importância que a realização de um estágio curricular tem no desenvolvimento de *soft skills*. O contacto regular com pessoas com diferentes contextos, pessoal e profissional, contribuiu para o aperfeiçoamento da capacidade de comunicação que, para além de assertiva, tinha de ser adaptada à pessoa e ao ambiente em questão. A colaboração e o trabalho em equipa foram estimulados, uma vez que em Investigação Clínica, tal como na maioria das restantes áreas, não é possível trabalhar individualmente. Tanto as tarefas de monitorização como as tarefas de coordenação exigem uma boa capacidade de organização, tendo esta sido aperfeiçoada ao longo do estágio. Também a disponibilidade e a flexibilidade foram promovidas, quer a nível comportamental (por exemplo, disponibilidade ao nível de horários, flexibilidade no discurso) como a nível técnico (realização de tarefas de diferentes

atividades num curto espaço temporal). Finalmente, o estágio contribuiu para o desenvolvimento de autonomia e espírito crítico na realização das tarefas propostas.

6. Conclusão

Realizar um estágio curricular durante o segundo ano do Mestrado foi essencial para consolidar os conceitos lecionados durante o primeiro ano. O plano de atividades proposto permitiu o acompanhamento de várias fases do processo de condução de estudos clínicos. O leque de estudos acompanhados durante o estágio foi, também ele, muito vasto, abrangendo estudos com e sem intervenção e estudos da iniciativa da indústria e do investigador. Dada a diversidade de tarefas e estudos abordados, este estágio na NOVA CRU conferiu uma visão geral de como é gerida a Investigação Clínica.

A oportunidade de estagiar tanto em monitorização como em coordenação de estudos clínicos foi muito enriquecedora. A divisão do estágio permitiu concluir que, apesar de estas atividades serem muitas vezes percecionadas como áreas opostas, a monitorização e a coordenação não passam de duas faces de uma mesma moeda. Para que a Investigação Clínica seja conduzida com sucesso, todos os seus intervenientes devem fazer parte da mesma equipa. Desta forma, quanto mais o Coordenador de Estudos e o Monitor, assim como os restantes intervenientes, forem empáticos um para com o outro e se sentirem parte de uma grande equipa que “rema” na mesma direção, menos complicada será a Gestão da Investigação Clínica nas diversas instituições onde esta é exercida.

Os objetivos delineados para o estágio foram atingidos com sucesso, tendo sido alcançada autonomia na execução da maioria das tarefas apresentadas no plano de atividades.

O contacto com atividades muito diversas contribuiu para a criação de competências técnicas que serão muito úteis no futuro a nível profissional, quer venham a ser exercidas funções num hospital, numa CTU académica, numa CRO comercial ou na indústria farmacêutica. Também as *soft skills* desenvolvidas ao longo do estágio serão uma mais-valia tanto a nível pessoal como a nível profissional.

No fundo, apesar de o percurso percorrido ser ainda muito curto e haver, por isso, uma grande margem de progressão, este estágio foi sinónimo de

crescimento e superação e marcará, certamente, todos os próximos passos dados nesta jornada pela Investigação Clínica.

Referências Bibliográficas

1. Gohel MS, Chetter I. Are clinical trials units essential for a successful trial? *BMJ*. 2015;350(May):1-3. doi:10.1136/bmj.h2823.
2. Von Niederhäusern B, Fabbro T, Pauli-Magnus C. The role of Clinical Trial Units in investigator- and industry-initiated research projects. *Swiss Med Wkly*. 2015;145(July):1-7. doi:10.4414/smww.2015.14161.
3. Home | NOVA CRU. <http://novacru.unl.pt/>. Accessed March 17, 2020.
4. Madeira C, Pais a., Kubiak C, Demotes J, Monteiro EC. Investigator-initiated clinical trials conducted by the Portuguese Clinical Research Infrastructure Network (PtCRIN). *Contemp Clin Trials Commun*. 2016;4:141-148. doi:10.1016/j.conctc.2016.08.002.
5. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. <http://www.chlo.min-saude.pt/>. Accessed March 18, 2020.
6. Roundtable I of M (US) CR, Tunis S, Korn A, Ommaya A. Definitions of Clinical Research and Components of the Enterprise. 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220717/>. Accessed March 19, 2020.
7. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril. *Diário da República, 1A série - Nº 75*. 2014;2450-2465. doi:10.1111/j.2044-8309.1998.tb01167.x.
8. Clinical Research | NICHD - Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. <https://www.nichd.nih.gov/health/clinical-research>. Accessed March 19, 2020.
9. EMA/CHMP/ICH. Guideline for good clinical practice E6(R2).
10. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Medica*. 2014;24(2):199-210. doi:10.11613/BM.2014.022.
11. Ranganathan P, Aggarwal R. Study designs: Part 1 - An overview and classification. *Perspect Clin Res*. 2018;9(4):184-186. doi:10.4103/picr.PICR_124_18.
12. Parab S, Bhalerao S. Study designs. *Int J Ayurveda Res*. 2010;1(2):128. doi:10.4103/0974-7788.64406.
13. EMA/CHMP/ICH. General Considerations For Clinical Trials E8.
14. CEIC - Nacional. <https://www.ceic.pt/web/ceic/nacional>. Accessed April 28, 2020.
15. Ensaaios clínicos - INFARMED, I.P. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/ensaaios-clinicos>. Accessed April 28, 2020.
16. Davis A, Hull SC, Grady C, Wilfond BS, Henderson GE. The Invisible Hand in Clinical Research: The Study Coordinator's Critical Role in Human Subjects Protection. *J Law Med Ethics*. 2016;176(1):139-148. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
17. Honari S, Caceres M, Romo M, Gibran NS, Gamelli RL. The role of a burn research coordinator: A guide for novice coordinators. *J Burn Care Res*. 2016;37(2):127-134. doi:10.1097/BCR.0000000000000264.

18. Herfarth HH, Jackson S, Schliebe BG, et al. Investigator-initiated IBD trials in the United States: Facts, obstacles, and answers. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):14-22. doi:10.1097/MIB.0000000000000907.
19. Bergmann L, Berns B, Dalglish a. G, et al. Investigator-initiated trials of targeted oncology agents: Why independent research is at risk? *Ann Oncol*. 2010;21(8):1573-1578. doi:10.1093/annonc/mdq018.
20. Oosting SF, Fehrmann RS, De Vries EGE. Indispensable benefit of independent investigator-driven research in a changing clinical trial landscape. *ESMO Open*. 2017;2(4):10-13. doi:10.1136/esmoopen-2017-000272.
21. Khanna I. Drug discovery in pharmaceutical industry: Productivity challenges and trends. *Drug Discov Today*. 2012;17(19-20):1088-1102. doi:10.1016/j.drudis.2012.05.007.
22. Laterre PF, François B. Strengths and limitations of industry vs. academic randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):906-909. doi:10.1016/j.cmi.2015.07.004.
23. Konwar M, Bose D, Gogtay NJ, Thatte UM. Investigator-initiated studies: Challenges and solutions. *Perspect Clin Res*. 2018;9(4):179-183. doi:10.4103/picr.PICR_106_18.
24. Højgaard L, Makarow M. Investigator-Driven Clinical Trials. *Eur Sci Found*. 2009.
25. APIFARMA. Ensaios clínicos em Portugal. 2019.
26. Von Niederhäusern B, Magnin A, Pauli-Magnus C. The impact of clinical trial units on the value of clinical research in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2018;148(April):w14615. doi:10.4414/smw.2018.14615.
27. Croghan IT, Viker SD, Limper AH, et al. Developing a clinical trial unit to advance research in an academic institution. *Contemp Clin Trials*. 2015;45:270-276. doi:10.1016/j.cct.2015.10.001.
28. Marchesi E, Cagnazzo C, Quattrini I, et al. How a Clinical Trial Unit can improve independent clinical research in rare tumors: the Italian Sarcoma Group experience. *Clin Sarcoma Res*. 2017;7(1):1-6. doi:10.1186/s13569-017-0068-4.
29. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2014;5(4):159-166. doi:10.4103/2229-3485.140555.
30. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0 [5x7]. *Cancer Ther Eval Progr*. 2017:155. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
31. Manghani K. Quality assurance: Importance of systems and standard operating procedures. *Perspect Clin Res*. 2011;2(1):34. doi:10.4103/2229-3485.76288.
32. Watt A. 16. Risk Management Planning. August 2014. <https://opentextbc.ca/projectmanagement/chapter/chapter-16-risk-management-planning-project-management/>. Accessed April 6, 2020.
33. What is Risk Management and Why is it Important? <https://searchcompliance.techtarget.com/definition/risk-management>. Accessed April 6, 2020.

Anexo A – Plano de Atividades de Estágio

Universidade Nova de Lisboa
NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas, NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública
Universidade de Aveiro, Departamento de Ciências Médicas
Mestrado em Gestão da Investigação Clínica (MEGIC)

Plano de Atividades

Nome da Instituição: NOVA Clinical Research (NOVA CRU) – Clinical Trial Unit da Universidade NOVA

Nome da Estagiária: Raquel Sanches Bárrios

Tipo de instituição
Clinical Trial Unit

Tópico do Estágio: Start-up, Monitorização e Coordenação de Estudos

Nome(s) do(s) responsável(is) pelo Estágio (tutor(es))	Formação académica	Cargo na Instituição acolhedora do estágio	Nº de anos de experiência no tópico de estágio	Nº de estágios acompanhados previamente
Nélia Gouveia	PhD Investigação Clínica	Coordenadora NOVA CRU	5	5
Sara Maia	PhD Ciências Biomédicas	Coordenadora de Estudos no CHLO	4	10
Joana Serra	PhD Bioengenharia	Monitora de ensaios clínicos	2	2
Maria Monteiro	Aluna Mestrado em Regulação e Avaliação do Medicamento e Produtos de Saúde	Monitora de ensaios clínicos	2	2

Tarefas que constituem o plano de atividades:

Ao longo do estágio a aluna irá interagir com as atividades das áreas indicadas, pretendendo-se que adquira conhecimentos e que consiga executar os procedimentos. Desta forma, no final do estágio deverá ter adquirido autonomia na maioria das tarefas indicadas.

Elaboração de documentos <i>major</i>	Assinalar com x
Desenvolvimento e/ou revisão de protocolos	X
Desenvolvimento de outros documentos <i>major</i> : sinopse do protocolo e consentimento informado	X
Submissão CEIC e Infarmed	
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação do INFARMED	X
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação da CEIC	X
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação das Comissões de Ética para a Saúde	X
Elaboração do dossiers para solicitação de aprovação dos Conselhos de Administração	X
Elaboração de notificações para o INFARMED	X
Elaboração de notificações para a CEIC	X
Registo EUDRACT	X
Revisão e/ou elaboração de contratos financeiros, mediante o disposto legal	X
Atividades de Monitorização	
Plano de monitorização (elaboração)	X
Feasibility	X
Visitas de qualificação	X
Visitas de início	X
Visitas de monitorização (quantas)	X
Visitas de encerramento	X
Relatórios das visitas	X
Organizar e manter atualizados os TMF/eTMF	X

Coordenação de Estudos	
Acompanhamento diário das equipas de investigação	X
Identificar potenciais participantes para os estudos clínicos que estão a decorrer no centro de ensaio	X
Completar CRFs	X
Organização de logística interna relacionada com a execução dos estudos clínicos em curso	X
Acompanhamento de Visitas de exequibilidades	X
Acompanhamento de Visitas de início	X
Acompanhamento de Visitas de encerramento	X
Reuniões com Promotores	X
Organizar e manter atualizados os ISF	X
Elaborar e submeter pedidos de autorização para a realização de novos estudos clínicos ao Conselho de Administração/ Comissão de Ética do centro de ensaio	X
Organizar e manter atualizados os dossiers dos doentes	X
Acompanhamento do recrutamento	X
Gestão de amostras biológicas	X

Data: 31 de Outubro de 2019

Assinatura do Aluno

Raquel Soares Diniz

Assinatura do Tutor

Julia Jones

Anexo B – Declaração de duração e carga horária por parte do serviço competente da Instituição Acolhedora



DECLARAÇÃO

Para os devidos efeitos, declara-se que a aluna **Raquel Saches Bárrios** realizou um estágio curricular na NOVA Clinical Research Unit (NOVA CRU), que inclui actividades de *Star-up*, Monitorização e Coordenação de estudos clínicos. O estágio decorreu entre o dia 30 de setembro de 2019 até ao dia 05 de junho de 2020, perfazendo um total de 520 horas.

Data: 03 de novembro de 2020

NOVA Medical School
Faculdade de Ciências Médicas
Universidade NOVA de Lisboa
Secretariado Comum
Campo Mártires da Pátria, 530
1169-056 Lisboa | Portugal
Tel. 21 8803035

Coordenação da NOVA CRU

A handwritten signature in blue ink, reading "Nélia Gouveia".

Prof.ª Doutora Nélia Gouveia

Anexo C – Parecer do Orientador



UNIVERSIDADE
NOVA
DE LISBOA



Escola Nacional
de Saúde Pública
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA



universidade
de aveiro

PARECER

No âmbito curso do 2.º Ciclo de Estudos conducente ao grau de Mestre em Gestão de Investigação Clínica, Mestrado que resulta da colaboração entre a Universidade NOVA de Lisboa (Nova Medical School | Faculdade de Ciências Médicas (NMS | FCM), NOVA Information Management School, Escola Nacional de Saúde Pública) e a Universidade de Aveiro, e na categoria de Orientadora, venho por este meio declarar que o Relatório de Estágio, intitulado "*Experiência numa CTU académica: Estágio Curricular em start-up, monitorização e coordenação de estudos clínicos na NOVA CRU*" e realizado pela aluna Raquel Sanches Bárrios, se encontra finalizado, reunindo as condições para ser apreciado e defendido.

O Orientador

Prof. Doutora Nélia Gouveia

Investigadora Auxiliar da NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas da UNL
Professora Auxiliar Convidada da Universidade de Aveiro

Lisboa, 2 de Novembro de 2020